

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE  
Bureau international



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

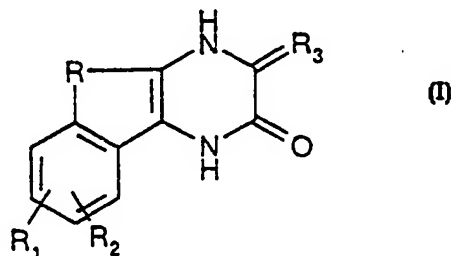
(1) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> : <b>C07D 241/38, 487/04, A61K 31/495</b>		<b>A1</b>	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 95/26342</b>
			(43) Date de publication internationale: 5 octobre 1995 (05.10.95)
(21) Numéro de la demande internationale: <b>PCT/FR95/00359</b>		(74) Mandataire: MORVAN, Michèle; Rhône-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond-Aron, F-92165 Antony Cédex (FR).	
(22) Date de dépôt international: 23 mars 1995 (23.03.95)			
(30) Données relatives à la priorité: 94/03583 28 mars 1994 (28.03.94) <b>FR</b>		(81) Etats désignés: AM, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, TJ, TT, UA, UG, US, UZ, VN, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), brevet ARIPO (KE, MW, SD, SZ, UG).	
(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond-Aron, F-92160 Antony (FR).		Publiée Avec rapport de recherche internationale.	
(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): ALOUP, Jean-Claude [FR/FR]; 53, rue Marcel-Risser, F-94290 Villeneuve-le-Roi (FR). AUDIAU, François [FR/FR]; 9, rue Guérin, F-94220 Charenton-le-Pont (FR). BARREAU, Michel [FR/FR]; 11, rue Marcel-Sieffert, F-91230 Montgeron (FR). DAMOUR, Dominique [FR/FR]; 18, rue Henri-Régnauld, F-75014 Paris (FR). GENEVOIS-BORELLA, Arielle [FR/FR]; 28, avenue Hoche, F-94320 Thiais (FR). JIMONET, Patrick [FR/FR]; 13, avenue de Normandie, F-78450 Villepreux (FR). MAGNANI, Serge [FR/FR]; 14, avenue de Robinson, F-92290 Châtenay-Malabry (FR). RIBEILL, Yves [FR/FR]; 7, place des Alouettes, F-91360 Villemoisson-sur-Orge (FR).			

(54) Title: 5H-INDENO[1,2-b]PYRAZINE-2,3-DIONE DERIVATIVES, PREPARATION THEREOF AND DRUGS CONTAINING SAME

(54) Titre: DERIVES DE 5H-INDENO[1,2-b]PYRAZINE-2,3-DIONE, LEUR PREPARATION ET LES MEDICAMENTS LES CONTENANT

(57) Abstract

Compounds of formula (I), wherein R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> and R<sub>3</sub> are as defined in the description, salts thereof, the preparation thereof and drugs containing same, are disclosed. The compounds of formula (I) have valuable pharmacological properties and are alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) receptor antagonists, said receptor also being known as the quisqualate receptor. Furthermore, the compounds of formula (I) are non-competitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonists, and particularly NMDA receptor glycine modulation site ligands.



(57) Abrégé

Composés de formule (I) dans laquelle R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> sont tels que définis dans la description, leurs sels, leur préparation et les médicaments les contenant. Les composés de formule (I) présentent des propriétés pharmacologiques intéressantes. Ces composés sont des antagonistes du récepteur de l'acide α-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique (AMPA), connu aussi sous le nom de récepteur du quisqualate. Par ailleurs, les composés de formule (I) sont des antagonistes non compétitifs du récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA) et, plus particulièrement, ce sont des ligands pour les sites modulateurs de la glycine du récepteur NMDA.

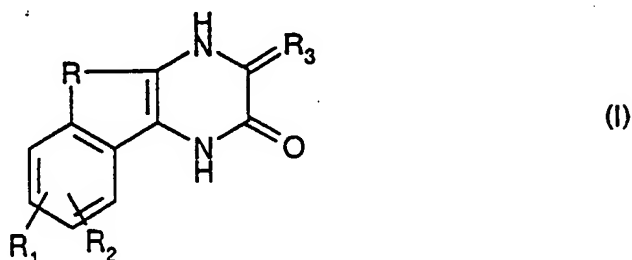
# **UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Brazil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettonie	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

DERIVES DE 5H-INDENO[1,2-b]PYRAZINE-2,3-DIONE.  
LEUR PREPARATION ET LES MEDICAMENTS LES CONTENANT

La présente invention concerne des composés de formule :



5 leurs sels, leur préparation et les médicaments les contenant.

Dans la formule (I),

- R représente un radical N-alk, C(R<sub>4</sub>)R<sub>5</sub>, CH-R<sub>6</sub> ou C=R<sub>7</sub>,

- R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, identiques ou différents, représentent des atomes d'hydrogène ou d'halogène ou des radicaux alkyle, alcoxy, amino, -N=CH-N(alk)alk', nitro, cyano, phényle, imidazolyle, SO<sub>3</sub>H, hydroxy, polyfluoroalcoxy, carboxy, alcoxycarbonyle, -NH-CO-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, -N(alk)-CO-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>,  
 10 -N(alk-Ar)-CO-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, -NH-CS-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, -N(alk)-CS-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>,  
 -NH-CO-R<sub>11</sub>, -NH-CS-R<sub>24</sub>, -NH-C(=NR<sub>27</sub>)-NR<sub>10</sub>R<sub>12</sub>,  
 -N(alk)-C(=NR<sub>27</sub>)-NR<sub>10</sub>R<sub>12</sub>, -CO-NR<sub>10</sub>R<sub>12</sub>, -NH-SO<sub>2</sub>-NR<sub>10</sub>R<sub>12</sub>,  
 15 -N(alk)-SO<sub>2</sub>-NR<sub>10</sub>R<sub>12</sub>, -NH-SO<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, -NH-SO<sub>2</sub>-alk, -NR<sub>10</sub>R<sub>13</sub>,  
 -S(O)<sub>m</sub>-alk-Ar, -SO<sub>2</sub>-NR<sub>10</sub>R<sub>12</sub> ou 2-oxo-1-imidazolidinyle dont la position -3 est éventuellement substituée par un radical alkyle ou 2-oxo-1-perhydropyrimidinyle dont la position -3 est éventuellement substituée par un radical alkyle,

20 - R<sub>3</sub> représente un atome d'oxygène ou un radical NOH, NOalk, NOalkAr,

- R<sub>4</sub> représente un radical alkyle, -alk-Het ou phénylalkyle dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, -alk-NH<sub>2</sub>, -COOR<sub>10</sub> et -alk-COOR<sub>10</sub>,



- R<sub>5</sub> représente un radical alkyle (1-11C en chaîne droite ou ramifiée), -alk-Het, -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -NH-CHO, -NH-COOR<sub>17</sub>, -NH-SO<sub>2</sub>R<sub>24</sub>, -COOR<sub>10</sub>, -alk-COOR<sub>10</sub>, -alk-CONR<sub>10</sub>R<sub>18</sub>, -alk-NR<sub>10</sub>R<sub>18</sub>, -alk-OH, -alk-CN, phénylalkyle dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, -alk-NH<sub>2</sub>, -COOR<sub>10</sub> et -alk-COOR<sub>10</sub>, -NH-CO-Ar dont Ar est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, -alk-NH<sub>2</sub>, -COOR<sub>10</sub> et -alk-COOR<sub>10</sub>, -NH-CO-Het, -NH-CO-alk-Het, -NH-CO-alk-COOR<sub>10</sub>, -NH-CO-alk-NR<sub>10</sub>R<sub>18</sub>, -NH-CO-alk-Ar dont Ar est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, -alk-NH<sub>2</sub>, -COOR<sub>10</sub> et -alk-COOR<sub>10</sub>, pyrrolyl-1 éventuellement substitué par un radical -COOR<sub>10</sub>, -NH-CO-NH-alk-Ar dont Ar est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, -alk-NH<sub>2</sub>, -COOR<sub>10</sub> et -alk-COOR<sub>10</sub>, -NH-CO-NH-Het, -NH-CO-NH-alk-Het, -NH-CO-NH-Ar dont Ar est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, -alk-NH<sub>2</sub>, -COOR<sub>10</sub> et -alk-COOR<sub>10</sub>, -NH-COalk, -NH-CO-cycloalkyle, -NH-CO-NH-alk ou -NH-CO-NH<sub>2</sub>,

ou bien R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont rattachés un radical cycloalkyle,

- R<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy, alkyle (1-11C en chaîne droite ou ramifiée), -alk-OH, -NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>, -alk-NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>, -alk-Het, -NH-CHO, -COOalk, -alk-COOR<sub>10</sub>, -alk-CO-NR<sub>10</sub>R<sub>18</sub>, phénylalkyle dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, -alk-NH<sub>2</sub>, -COOR<sub>10</sub> et -alk-COOR<sub>10</sub>, -R<sub>16</sub>-COOR<sub>10</sub>, -CO-COOR<sub>10</sub> ou pyrrolyl-1 éventuellement substitué par un radical -COOR<sub>10</sub>.

- R<sub>7</sub> représente un atome d'oxygène ou un radical NOH, NO-alk-COOR<sub>10</sub>, NO-alk, CHR<sub>19</sub>, NR<sub>10</sub>, C(COOR<sub>10</sub>)R<sub>20</sub> ou C(CONR<sub>10</sub>R<sub>21</sub>)R<sub>20</sub>.
- R<sub>8</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, -alk-COOR<sub>10</sub>, -alk-NR<sub>10</sub>R<sub>21</sub>, -alk-Het ou phénylalkyle dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, -alk-NH<sub>2</sub>, -COOR<sub>10</sub> et -alk-COOR<sub>10</sub>.
- R<sub>9</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- R<sub>10</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- 10 - R<sub>11</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle (1-9C en chaîne droite ou ramifiée), alcoxy, -alk-COOR<sub>10</sub>, -alk-Het, -alk-NR<sub>12</sub>R<sub>10</sub>, phénylalkyle dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, -alk-NH<sub>2</sub>, carboxy, alcoxycarbonyle, cyano et -alk-COOR<sub>10</sub>, phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, -alk-NH<sub>2</sub>, carboxy, alcoxycarbonyle, cyano et -alk-COOR<sub>10</sub> ou -Het
- 15 - R<sub>12</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- 20 - R<sub>13</sub> représente un radical alkyle, Het ou alcoxycarbonyle,
- R<sub>14</sub> et R<sub>15</sub>, identiques ou différents représentent chacun un radical alkyle ou bien R<sub>14</sub> représente un atome d'hydrogène et R<sub>15</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, -COR<sub>22</sub>, -CSR<sub>23</sub> ou -SO<sub>2</sub>R<sub>24</sub>,
- R<sub>16</sub> représente une chaîne -CHOH- ou -CH(OH)alk(1-5C)-,
- 25 - R<sub>17</sub> représente un radical alkyle ou phénylalkyle,
- R<sub>18</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- R<sub>19</sub> représente un radical hydroxy, alkyle, -alk-Het, -NR<sub>25</sub>R<sub>26</sub>, -alk-COOR<sub>10</sub>, -Het, phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs

substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, al-  
coxy, nitro, amino, hydroxy, -alk-NH<sub>2</sub>, -COOR<sub>10</sub>, cyano et -alk-COOR<sub>10</sub> ou  
phénylalkyle dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou  
plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux  
5 alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, -alk-NH<sub>2</sub>, -COOR<sub>10</sub>, cyano et  
-alk-COOR<sub>10</sub>.

- R<sub>20</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

- R<sub>21</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

10 - R<sub>22</sub> représente un radical alkyle, cycloalkyle, -COOalk, -alk-COOR<sub>10</sub>,  
phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis  
parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hy-  
droxy, -alk-NH<sub>2</sub>, -COOR<sub>10</sub>, cyano et -alk-COOR<sub>10</sub>, phénylalkyle dont le  
noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants  
choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro,  
15 amino, hydroxy, -alk-NH<sub>2</sub>, -COOR<sub>10</sub>, cyano et -alk-COOR<sub>10</sub>, -alk-NR<sub>10</sub>R<sub>12</sub>,  
-NH-Ar dont Ar est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants  
choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro,  
amino, hydroxy, -alk-NH<sub>2</sub>, -COOR<sub>10</sub>, cyano et -alk-COOR<sub>10</sub>, -Het, -alk-Het,  
-OR<sub>17</sub>, -NH-alk-Ar dont Ar est éventuellement substitué par un ou plusieurs  
20 substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle,  
alcoxy, nitro, amino, hydroxy, -alk-NH<sub>2</sub>, -COOR<sub>10</sub>, cyano et -alk-COOR<sub>10</sub>,  
-NH-alk-Het, -NH-alk, -NH<sub>2</sub> ou -NH-Het,

- R<sub>23</sub> représente un radical -NH-alk, -NH-Ar, -NH-Het ou -NH<sub>2</sub>,

- R<sub>24</sub> représente un radical alkyle ou phényle,

25 - R<sub>25</sub> et R<sub>26</sub>, identiques ou différents, représentent chacun un radical alkyle  
ou cycloalkyle,

- R<sub>27</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

- alk représente un radical alkyle ou alkylène,

- alk' représente un radical alkyle,

- m est égal à 0, 1 ou 2,

- Ar représente un radical phényle,

- Het représente un hétérocycle mono ou polycyclique saturé ou insaturé contenant 1 à 9 atomes de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes (O, S, N) éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, phényle ou phénylalkyle,

étant entendu que lorsque R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent des atomes d'hydrogène et R<sub>3</sub> représente un atome d'oxygène, R n'est pas un radical (a) C=R<sub>7</sub> dans lequel R<sub>7</sub> représente un atome d'oxygène ou un radical NOH, (b) CH-R<sub>6</sub> pour lequel R<sub>6</sub> représente un radical hydroxy.

Sauf mention contraire, dans les définitions qui précèdent et celles qui suivent, les radicaux et portions alkyle, alkylène et alcoxy contiennent 1 à 6 atomes de carbone et sont en chaîne droite ou ramifiée, les radicaux et portions acyle contiennent 2 à 4 atomes de carbone, les radicaux cycloalkyle contiennent 3 à 6 atomes de carbone et les atomes d'halogène sont choisis parmi le fluor, le chlore, le brome et l'iode.

De préférence, Het est choisi parmi les cycles pyrrolyle, pyridyle, pyrimidinyle, imidazolyle, thiazolyle, oxazolinyle, thiazolinyle, pyrazinyle, tétrazolyle, triazolyle, pyrrolidinyle, pipérazinyle, pipéridinyle, thiényle, furyle, azétidinyle, imidazolinyle tous ces hétérocycle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alkyle, phényle ou phénylalkyle. Les substituants préférés sont les radicaux méthyle, phényle et benzyle.

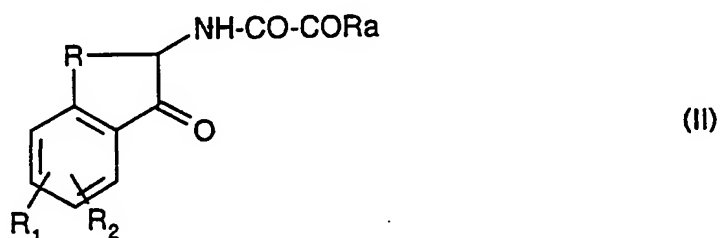
Les radicaux polyfluoroalcoxy préférés sont les radicaux trifluorométhoxy.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical C=R<sub>7</sub> pour lequel R<sub>7</sub> représente un radical NO-alk, C(COOR<sub>10</sub>)R<sub>20</sub> ou C(CONR<sub>10</sub>R<sub>21</sub>)R<sub>20</sub> ou CHR<sub>19</sub> et/ou R<sub>3</sub> représente un radical NOH, NOalk ou NOalkAr présentent des formes isomères (E et Z). Ces isomères et leurs mélanges font partie de l'invention.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical CH-R<sub>6</sub> et R<sub>6</sub> représente un radical -CO-COOR<sub>10</sub> présentent des formes tautomères (E et Z). Ces formes tautomères font également partie de l'invention.

- 5 Les énantiomères et diastéréoisomères des composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical C(R<sub>4</sub>)R<sub>5</sub> ou CH-R<sub>6</sub> font également partie de l'invention.

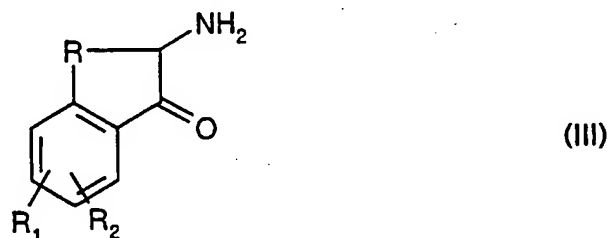
- 10 Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical N-alk, C(R<sub>4</sub>)R<sub>5</sub> ou CH-R<sub>6</sub>, R<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène et R<sub>3</sub> représente un atome d'oxygène peuvent être préparés par cyclisation en présence d'acétate d'ammonium d'un dérivé de formule :



dans laquelle R représente un radical N-alk, C(R<sub>4</sub>)R<sub>5</sub> ou CH-R<sub>6</sub> dans lequel R<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ont les mêmes significations que dans la formule (I) et Ra représente un radical alcoxy.

- 15 Cette réaction s'effectue, de préférence au sein de l'acide acétique, à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Les dérivés de formule (II) peuvent être obtenus par action d'un chlorure ClCOCORa dans lequel Ra est un radical alcoxy sur un dérivé de formule :



dans laquelle R représente un radical N-alk, C(R<sub>4</sub>)R<sub>5</sub> ou CH-R<sub>6</sub> dans lequel R<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ont les mêmes significations que dans la formule (I).

5 Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne, en présence d'une amine tertiaire telle que la triéthylamine, à une température comprise entre 0 et 25°C

Les dérivés de formule (III) peuvent être obtenus par application ou adaptation des méthodes décrites dans les exemples et par P.W. NEBER et coll., Justus Liebigs Ann. Chem., 526, 277 (1936), V.S. VELEZHEVA et coll.,  
10 Khim. Farm. Zh., 24, 46 (1990) (Chem. Abstracts, 114, 228786), YUHPYNG L. CHEN et coll., J. Med. Chem., 35(8), 1429 (1992).

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical N-alk ou CH-R<sub>6</sub> dans lequel R<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène et R<sub>3</sub> représente un radical NOH, NOalk ou NOalkAr peuvent être préparés par action d'un  
15 composé de formule (I) correspondant pour lequel R<sub>3</sub> représente un atome d'oxygène sur un dérivé H<sub>2</sub>NORb dans lequel Rb représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou -alkAr dans lesquels alk et Ar ont les mêmes significations que dans la formule (I).

20 Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool (éthanol par exemple), le dioxanne ou l'eau, à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical C=R<sub>7</sub> dans lequel R<sub>7</sub> représente un atome d'oxygène peuvent être préparés par hydrolyse des composés de formule (I) correspondants pour lesquels R re-  
25 présente un radical C=R<sub>7</sub> et R<sub>7</sub> représente un radical NOH.

Cette réaction s'effectue généralement au moyen d'un acide, en milieu aqueux, à la température d'ébullition du milieu réactionnel. Comme acide, on utilise de préférence l'acide chlorhydrique.

30 Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical C=R<sub>7</sub> et R<sub>7</sub> représente un radical NOH peuvent être préparés par action d'un nitrite

d'alkyle sur un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical  $\text{CH-R}_6$  et  $\text{R}_6$  représente un atome d'hydrogène.

Cette réaction s'effectue de préférence au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylsulfoxyde, en présence d'un hydrure de métal alcalin tel que l'hydrure de sodium, à une température voisine de  $20^\circ\text{C}$ . De préférence, on utilise le nitrite d'isoamyle.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $\text{C}=\text{R}_7$  et  $\text{R}_7$  représente un radical  $\text{NO-alk-COOR}_{10}$  ou  $\text{NO-alk}$  peuvent être préparés par action d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical  $\text{C}=\text{R}_7$  et  $\text{R}_7$  représente un radical  $\text{NOH}$  sur un halogénure  $\text{Hal-Rc}$  pour lequel Hal représente un atome d'halogène et  $\text{Rc}$  représente un radical alkyle ou  $-\text{alk-COOR}_{10}$ , alk et  $\text{R}_{10}$  ayant les mêmes significations que dans la formule (I).

Cette réaction s'effectue de préférence en présence d'une base telle qu'un hydrure de métal alcalin comme l'hydrure de sodium, au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylsulfoxyde, à une température voisine de  $20^\circ\text{C}$ .

Les dérivés  $\text{Hal-Rc}$  pour lesquels  $\text{Rc}$  représente un radical  $-\text{alk-COOR}_{10}$  sont commercialisés ou peuvent être obtenus par action de  $\text{Hal-alk-Hal}$  dans lequel Hal représente un atome d'halogène et alk représente un radical alkyle sur un cyanure alcalin (cyanure de sodium ou de potassium), au sein d'un mélange eau-alcool, à une température comprise entre  $0^\circ\text{C}$  et la température d'ébullition du milieu réactionnel, suivie de l'action d'un acide fort tel que l'acide chlorhydrique, en présence d'un alcool (méthanol, éthanol par exemple), à une température comprise entre  $0^\circ\text{C}$  et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $\text{C}=\text{R}_7$  et  $\text{R}_7$  représente un radical  $\text{CHR}_{19}$  dans lequel  $\text{R}_{19}$  représente un radical hydroxy peuvent être préparés par hydrolyse des composés de formule (I) correspondants pour lesquels  $\text{R}_{19}$  représente un radical  $-\text{NR}_{25}\text{R}_{26}$ .

Cette réaction s'effectue de préférence au moyen d'un acide tel que l'acide chlorhydrique, en milieu aqueux, à une température comprise entre 20 et 40°C.

- 5 Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $C=R_7$  et  $R_7$  représente un radical  $CHR_{19}$  dans lequel  $R_{19}$  représente un radical  $-NR_{25}R_{26}$  peuvent être préparés par action d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical  $-CH-R_6$  et  $R_6$  représente un atome d'hydrogène sur un dérivé  $HC(R_d)(R_e)R_f$  dans laquelle soit  $R_d$  et  $R_f$ , identiques ou différents, représentent chacun un radical  $-NR_{25}R_{26}$  dans lequel  $R_{25}$  et  $R_{26}$  ont les mêmes significations que dans la formule (I) et  $R_e$  représente un radical alcoxy tel que tert-butoxy, soit  $R_d$ ,  $R_e$  et  $R_f$ , identiques, représentent chacun un radical  $-NR_{25}R_{26}$  dans lequel  $R_{25}$  et  $R_{26}$  ont les mêmes significations que dans la formule (I).

- 15 Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylformamide, à une température comprise entre 20 et 40°C.

Les dérivés  $HC(R_d)(R_e)R_f$  peuvent être obtenus par application ou adaptation de la méthode décrite par H. BREDERECK, Liebigs Ann. Chem., 762, 62 (1972).

- 20 Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $C=R_7$ ,  $R_7$  représente un radical  $CHR_{19}$  et  $R_{19}$  représente un radical alkyle, phényle éventuellement substitué, -alk-Het, phénylalkyle dont le noyau phényle est éventuellement substitué, -Het ou -alk-COOR<sub>10</sub> peuvent être préparés par action d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical  $CH-R_6$  et  $R_6$  représente un atome d'hydrogène sur un aldéhyde de formule  $OHC-R_g$  dans laquelle  $R_g$  représente un radical alkyle, phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, -alk-NH<sub>2</sub>, -COOR<sub>10</sub>, cyano et -alk-COOR<sub>10</sub>, -alk-Het, phénylalkyle dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, -alk-NH<sub>2</sub>, -COOR<sub>10</sub>, cyano et -alk-COOR<sub>10</sub>, -Het ou -alk-COOR<sub>10</sub> dans lesquels alk, Het et  $R_{10}$  ont les mêmes significations que dans la formule (I).



Cette réaction s'effectue généralement soit au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylformamide, le 1,2-diméthoxyéthane, un alcool aliphatique inférieur (méthanol, éthanol par exemple) ou un mélange de ces solvants, en présence d'une base telle que la soude, la potasse, une base organique forte  
5 telle que le 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ène, à une température comprise entre 20 et 100°C soit au sein du diméthylsulfoxyde, en présence d'un hydrure alcalin tel que l'hydrure de sodium, à une température voisine de 20°C soit en présence de bromure de tétrabutylammonium et d'une base  
10 telle qu'un hydroxyde de métal alcalin (soude, potasse par exemple), au sein du diméthylsulfoxyde, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel, soit au sein de l'acide acétique ou de l'anhydride acétique, en présence d'acétate d'ammonium, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

15 Les dérivés OHC-Rg sont commercialisés ou peuvent être obtenus (a) par oxydation des alcools correspondants HOH<sub>2</sub>C-Rg (à l'aide de K<sub>2</sub>Cr<sub>2</sub>O<sub>7</sub>, en milieu sulfurique; de CrO<sub>3</sub> au sein de la pyridine ou de MnO<sub>2</sub> au sein d'un solvant chloré (dichlorométhane par exemple), à une température voisine de 20°C ou à l'aide du diméthylsulfoxyde et de ClCO-COCl par adaptation ou  
20 application de la méthode décrite par D. SWERN et coll., J. Org. Chem., 44, 4148 (1979)); (b) par réduction des acides carboxyliques correspondants HOOC-Rg (à l'aide de l'hydrure de lithium-aluminium ou de AlH<sub>3</sub>, dans un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne, à une température comprise entre 0 et 25°C); (c) par réduction des esters correspondants alkOOC-Rg (à l'aide  
25 d'hydrure de diisobutylaluminium, au sein d'un solvant inerte tel que le toluène, à une température comprise entre -70°C et 25°C ou d'hydrure de lithium-aluminium, au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne, à une température comprise entre 0 et 25°C).

30 Les alcools correspondants HOH<sub>2</sub>C-Rg pour lesquels Rg représente un radical -alk-Het ou -alk-Ar dont Ar est éventuellement substitué sont commercialisés ou peuvent être obtenus à partir des composés organométalliques correspondants par application ou adaptation des méthodes décrites par N.S. NARASIMHAN et coll., Tetrahedron Lett., 22 (29), 2797 (1981); L. ESTEL et coll., J. Het. Chem., 26, 105 (1989); N.S.

NARASIMHAN et coll., Synthesis, 957 (1983); H.W. GSCHWEND et coll., Organic reactions, 26, 1 (1979); V. SNIEKUS, Chem. Rev., 90, 879 (1990) et F. MARSAIS et coll., J. Heterocyclic Chem., 25, 81 (1988). De préférence, on fait réagir l'organolithien ou l'organomagnésien de l'hétérocycle ou du benzène éventuellement substitué sur le formol, l'oxyde d'éthylène ou un dérivé Hal-alk-CH<sub>2</sub>OP où P est un groupe protecteur (méthyléther, tétrahydropyranyléther, benzyléther ou triéthylsilyléther par exemple), Hal est un atome d'halogène et alk un radical alkyle, puis libération de la fonction alcool par application ou adaptation des méthodes décrites par W. GREENE et coll., Protecting Groups in Organic Synthesis, second edition, 1991, John Wiley and sons.

Les alcools correspondants HOH<sub>2</sub>C-Rg pour lesquels Rg représente un radical -alk-Het ou -alk-Ar dont Ar est éventuellement substitué peuvent également être obtenus par réduction des acides carboxyliques ou des esters correspondants, au moyen d'hydrure de lithium-aluminium, au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane ou le diéthyléther, à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Les alcools HOH<sub>2</sub>C-Rg pour lesquels Rg représente un radical -alk-Het peuvent aussi être obtenus par application ou adaptation de la méthode décrite par J.Th. MEYER et coll., Helv. Chem. Acta, 65, 1868 (1982) à partir des dérivés Hal-H<sub>2</sub>C-alk(0-5C)-Het qui sont eux-mêmes obtenus par action d'un agent d'halogénéation (dérivé halogéné du phosphore ou chlorure de thionyle) sur un dérivé HOH<sub>2</sub>C-alk(0-5C)-Het correspondant, éventuellement au sein d'un solvant inerte tel que le dichlorométhane, à une température comprise entre 20 et 40°C.

Les acides carboxyliques correspondants HOOC-Rg pour lesquels Rg représente un radical -Het, -alk-Het, -alk-Ar dont Ar est éventuellement substitué sont commercialisés ou peuvent être obtenus à partir des hétérocycles et des benzènes éventuellement substitués correspondants par application ou adaptation des méthodes décrites par L. ESTEL et coll., J. Heterocyclic Chem., 26, 105 (1989); N.S. NARASIMHAN et coll., Synthesis, 957 (1983); A. TURCK et coll., Synthesis, 881 (1988); A.J. CLARKE et coll., Tetrahedron. Lett., 27, 2373 (1974); A.R. KATRITZKY et coll., Org. Prep.

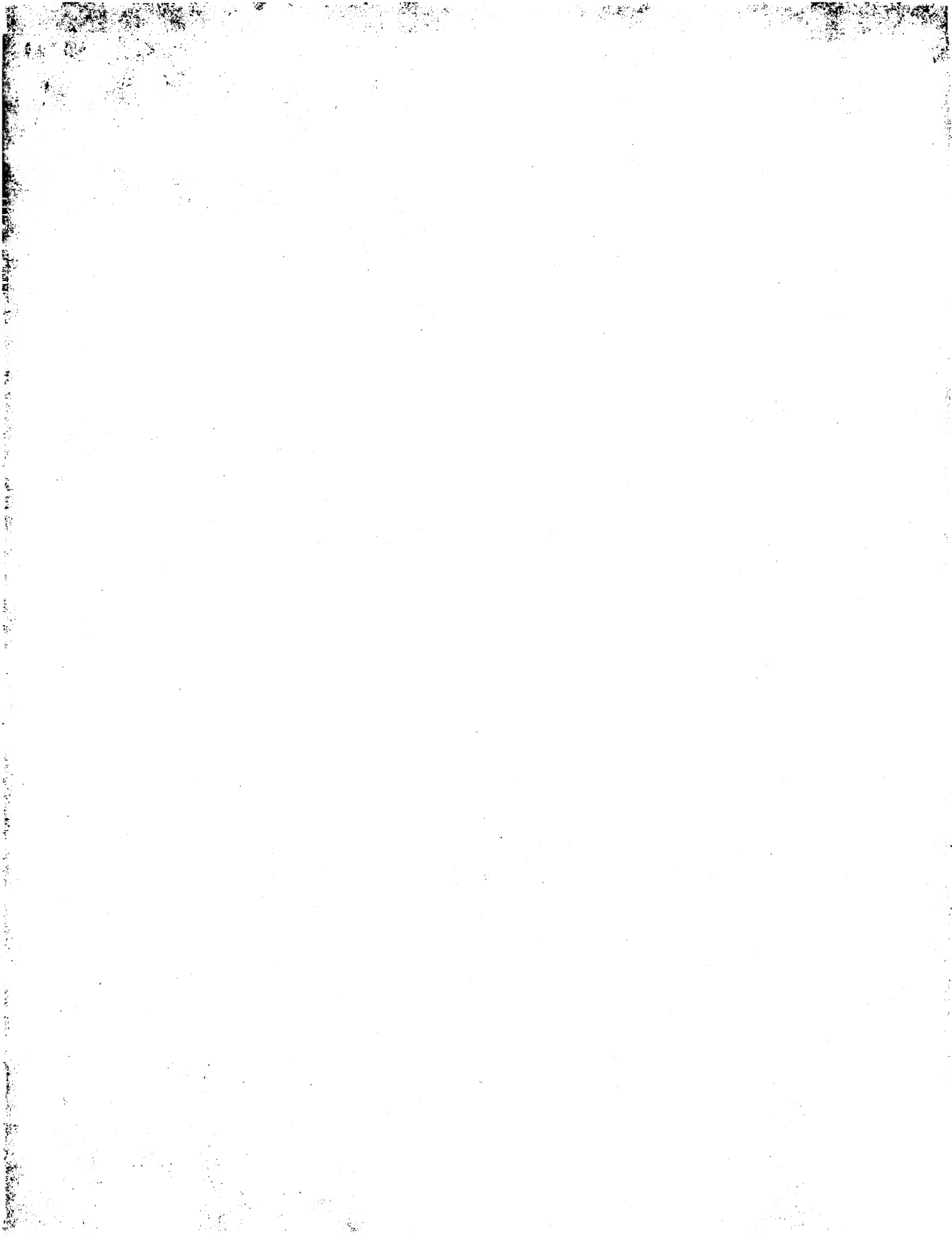
Procedure Int., 20 (6), 585 (1988); N. FURUKAWA et coll., Tetrahedron Lett., 28 (47), 5845 (1987); H.W. GSCHWEND et coll., Organic Reactions, 26, 1 (1979) et V. SNIECKUS, Chem. Rev., 90, 879 (1990). De préférence, on prépare le dérivé organométallique correspondant de l'hétérocycle ou du benzène éventuellement substitué correspondant (organolithien, organomagnésien par exemple) et le fait réagir soit sur du CO<sub>2</sub> soit sur un dérivé Hal-alk-COOalk dans lequel Hal représente un atome d'halogène et alk un radical alkyle suivie d'une hydrolyse de l'ester.

Les dérivés Hal-alk-COOalk sont commercialisés ou préparés par action de Hal-alk-Hal dans lequel Hal représente un atome d'halogène sur un cyanure alcalin tel que le cyanure de sodium ou de potassium au sein d'un mélange eau-alcool, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel, suivie de l'action d'un acide tel que l'acide chlorhydrique, en présence d'un alcool, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Les esters correspondants alkOOC-Rg sont commercialisés ou peuvent être obtenus à partir des acides par action d'un acide organique tel que l'acide chlorhydrique ou l'acide sulfurique, au sein de l'alcool servant également d'agent d'estérification, à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Les dérivés Hal-alk-Hal sont commercialisés ou peuvent être obtenus à partir des dialcools correspondants par application ou adaptation des méthodes décrites par C. LAROCK, "Comprehensive Organic Transformations", Ed. VHC, page 353 (1989).

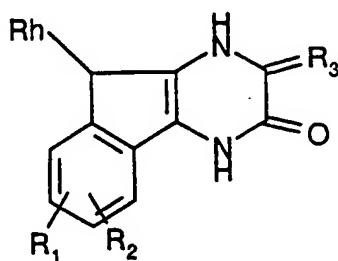
Les dérivés HOC-Rg pour lesquels Rg représente un radical -alk-COOR<sub>10</sub> sont commercialisés ou peuvent être obtenus par réduction des acides carboxyliques correspondants par application ou adaptation des méthodes décrites par H.C. BROWN et coll., J. Am. Chem. Soc., 106, 8001 (1984) et J. Org. Chem., 52, 5400 (1987). Les acides correspondants sont commercialisés ou peuvent être obtenus par application ou adaptation des méthodes décrites par H. HUNSDIECKER et coll., Chem. Ber., 75, 256 (1942) et R.F. NAYLOR, J. Chem. Soc., 1108 (1947).



Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $C=R_7$ ,  $R_7$  représente un radical  $NR_{10}$  peuvent être préparés par action de trifluoroacétate d'éthyle sur un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical  $CH-R_6$ ,  $R_6$  représente un radical  $-NR_{14}R_{15}$ ,  $R_{14}$  représente un atome d'hydrogène et  $R_{15}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle.

Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylformamide, à une température voisine de 60°C.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $C=R_7$  et  $R_7$  représente un radical  $C(COOR_{10})R_{20}$  peuvent être préparés par déshydratation d'un dérivé de formule :



(IV)

dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$  ont les mêmes significations que dans la formule (I) et Rh représente un radical  $-C(R_{20})(OH)-COOR_{10}$  dans lequel  $R_{20}$  et  $R_{10}$  ont les mêmes significations que dans la formule (I).

Cette réaction s'effectue généralement au sein de l'anhydride acétique, à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Les dérivés de formule (IV) pour lesquels  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$  ont les mêmes significations que dans la formule (I) et Rh représente un radical  $-C(R_{20})(OH)-COOR_{10}$  dans lequel  $R_{20}$  et  $R_{10}$  ont les mêmes significations que dans la formule (I) peuvent être obtenus par action d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical  $CH-R_6$  et  $R_6$  représente un atome d'hydrogène sur un dérivé  $R_{20}-CO-COOR_{10}$  pour lequel  $R_{10}$  et  $R_{20}$  ont les mêmes significations que dans la formule (I), suivie d'un traitement à l'acide acétique.

Cette réaction s'effectue au sein du diméthylsulfoxyde, en présence d'un hydru-  
re de métal alcalin tel que l'hydru- de sodium, à une température voisine  
de 20°C ou en présence de bromure de tétrabutylammonium et d'une base  
telle qu'un hydroxyde de métal alcalin (soude, potasse par exemple), au sein  
5 du diméthylsulfoxyde, à une température comprise entre 20 et 100°C. Le  
traitement à l'acide acétique s'effectue à une température inférieure à 20°C.

Les dérivés de formule  $R_{20}-CO-COOR_{10}$  dans laquelle  $R_{10}$  et  $R_{20}$  ont les  
mêmes significations que dans la formule (I) sont commercialisés ou peuvent  
être obtenus par application ou adaptation des méthodes décrites par L.A.  
10 CARPINO, J. Org. Chem., 29, 2820 (1964) et H.H. WASSERMAN, J. Org.  
Chem., 50, 3573 (1985).

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $C=R_7$  et  
 $R_7$  représente un radical  $C(CONR_{10}R_{21})R_{20}$  peuvent être préparés par ac-  
tion d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un  
15 radical  $C=R_7$  et  $R_7$  représente un radical  $C(COOR_{10})R_{20}$  sur une amine  
 $HNR_{10}R_{21}$  dans laquelle  $R_{10}$  et  $R_{21}$  ont les mêmes significations que dans  
la formule (I).

Lorsque l'on met en oeuvre l'acide, on opère en présence d'un agent de  
condensation utilisé en chimie peptidique tel qu'un carbodiimide (par exem-  
20 ple le N,N'-dicyclohexylcarbodiimide) ou le N,N'-diimidazole carbonyle, dans  
un solvant inerte tel qu'un éther (tétrahydrofurane, dioxanne par exemple),  
un amide (diméthylformamide) ou un solvant chloré (chlorure de méthylène,  
dichloro-1,2 éthane, chloroforme par exemple) à une température comprise  
entre 0°C et la température de reflux du mélange réactionnel. Lorsque l'on  
25 met en oeuvre un ester, on opère alors soit en milieu organique, éventuelle-  
ment en présence d'un accepteur d'acide tel qu'une base organique azotée  
(trialkylamine, pyridine, diaza-1,8 bicyclo [5.4.0] undécène-7 ou diaza-1,5 bi-  
cyclo [4.3.0] nonène-5 par exemple), dans un solvant tel que cité ci-dessus,  
ou un mélange de ces solvants, à une température comprise entre 0°C et la  
30 température de reflux du mélange réactionnel, soit en milieu hydroorganique  
biphasique en présence d'une base alcaline ou alcalino-terreuse (soude,  
potasse) ou d'un carbonate ou bicarbonate d'un métal alcalin ou alcalino-ter-  
reux à une température comprise entre 0 et 40°C.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $C(R_4)R_5$ ,  $R_4$  représente un radical alkyle, -alk-Het ou phénylalkyle dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, -alk-NH<sub>2</sub>, -COOR<sub>10</sub> et -alk-COOR<sub>10</sub> et  $R_5$  est identique à  $R_4$  peuvent être préparés par action d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical CH- $R_6$  et  $R_6$  représente un atome d'hydrogène sur un halogénure de formule Hal-Ri dans laquelle Ri représente un radical alkyle, -alk-Het ou phénylalkyle dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, -alk-NH<sub>2</sub>, -COOR<sub>10</sub> et -alk-COOR<sub>10</sub>, alk, Het et R<sub>10</sub> ayant les mêmes significations que dans la formule (I).

Cette réaction s'effectue de préférence au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylsulfoxyde, le diméthylformamide, le tétrahydrofurane, le dioxane, en présence d'une base tel qu'un hydroxyde de métal alcalin (soude, potasse par exemple), éventuellement en présence de bromure de tétrabutylammonium au sein du diméthylsulfoxyde ou en présence d'un hydruure de métal alcalin (hydruure de sodium par exemple), à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Les dérivés Hal-Ri sont commercialisés ou peuvent être obtenus à partir des alcools correspondants par application ou adaptation des méthodes décrites par R.C. LAROCK, "Comprehensive Organic Transformations", Ed. VCH, page 353 (1989).

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $C(R_4)R_5$ ,  $R_4$  représente un radical alkyle, -alk-Het ou phénylalkyle dont le noyau phényle est éventuellement substitué et  $R_5$  représente un radical alkyle (1-11C en chaîne droite ou ramifiée), -alk-CN, -alk-Het, -alk-NR<sub>10</sub>R<sub>18</sub>, -alk-COOR<sub>10</sub>, -alk-CO-NR<sub>10</sub>R<sub>18</sub>, -COOR<sub>10</sub> ou phénylalkyle dont le noyau phényle est éventuellement substitué ou bien R représente un radical CH- $R_6$  et  $R_6$  représente un radical -NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub> ou -alk-NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>, dans lesquels R<sub>14</sub> et R<sub>15</sub>, identiques ou différents, représentent chacun un radical alkyle ou bien R<sub>14</sub> représente un atome d'hydrogène et R<sub>15</sub> représente un radical

alkyle, -COR<sub>22</sub> ou -SO<sub>2</sub>R<sub>24</sub>, R<sub>22</sub> représente un radical alkyle, cycloalkyle, -COOalk, -alk-COOR<sub>10</sub>, phényle éventuellement substitué, phénylalkyle dont le noyau phényle est éventuellement substitué, -OR<sub>17</sub>, -Het, -alk-Het, -alk-NR<sub>10</sub>R<sub>12</sub> et R<sub>24</sub> représente un radical alkyle ou phényle peuvent être  
5 préparés par action d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical CH-R<sub>6</sub> et R<sub>6</sub> représente un radical alkyle, -alk-Het ou phénylalkyle dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, -alk-NH<sub>2</sub>, -COOR<sub>10</sub> et  
10 -alk-COOR<sub>10</sub> ou R représente un radical CH-R<sub>6</sub>, R<sub>6</sub> représente un radical -NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub> ou -alk-NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub> et R<sub>14</sub> et R<sub>15</sub> représentent chacun un atome d'hydrogène sur un halogénure Hal-R<sub>j</sub> pour lequel R<sub>j</sub> représente un radical alkyle (1-11C en chaîne droite ou ramifiée), -alk-CN, -alk-Het, -alk-NR<sub>10</sub>R<sub>18</sub>, -alk-COOR<sub>10</sub>, -alk-CO-NR<sub>10</sub>R<sub>18</sub>, -COOR<sub>10</sub>, phénylalkyle dont le noyau  
15 phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, -alk-NH<sub>2</sub>, -COOR<sub>10</sub> et -alk-COOR<sub>10</sub>, -COR<sub>22</sub> ou -SO<sub>2</sub>R<sub>24</sub>, R<sub>22</sub> représente un radical alkyle, cycloalkyle, -COOalk, -alk-COOR<sub>10</sub>, phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis  
20 parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, -alk-NH<sub>2</sub>, -COOR<sub>10</sub>, cyano et -alk-COOR<sub>10</sub>, phénylalkyle dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, -alk-NH<sub>2</sub>, -COOR<sub>10</sub>, cyano et -alk-COOR<sub>10</sub>, -OR<sub>17</sub>, -Het,  
25 -alk-Het, -alk-NR<sub>10</sub>R<sub>12</sub> et R<sub>24</sub> représente un radical alkyle ou phényle, alk, Het et R<sub>10</sub> ayant les mêmes significations que dans la formule (I), suivie pour les composés pour lesquels R<sub>5</sub> représente un radical -alk-COOR<sub>10</sub> ou -COOR<sub>10</sub> dans lesquels R<sub>10</sub> est un atome d'hydrogène d'une hydrolyse du composé pour lequel R<sub>5</sub> représente un radical -COOR<sub>10</sub> et R<sub>10</sub> est un  
30 radical alkyle.

Cette réaction s'effectue de préférence au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylsulfoxyde, le diméthylformamide, le tétrahydrofurane, le dioxanne, en présence d'une base telle qu'un hydroxyde de métal alcalin (soude, potasse par exemple), éventuellement en présence de bromure de tétrabutylammonium au sein du diméthylsulfoxyde ou en présence d'un hydruide de  
35



métal alcalin (hydruure de sodium par exemple), à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel. L'hydrolyse s'effectue de préférence au moyen d'une base telle qu'un hydroxyde de métal alcalin (soude ou potasse par exemple), au sein d'un mélange eau-alcool (éthanol par exemple), à une température d'environ 20 à 30°C.

Les dérivés Hal-Rj sont commercialisés ou ceux pour lesquels Rj représente un radical -alk-CO-NR<sub>10</sub>R<sub>18</sub> peuvent être préparés par action d'une amine HNR<sub>10</sub>R<sub>18</sub> sur un dérivé Hal-alk-CO-Hal dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et alk représente un radical alkyle, au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylformamide, le tétrahydrofuranne, un solvant chloré, en présence d'une base organique telle qu'une trialkylamine ou la pyridine, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel. Les dérivés Hal-alk-CO-Hal sont commercialisés ou peuvent être obtenus par halogénéation des acides carboxyliques correspondants au moyen d'un agent d'halogénéation tel que le chlorure de thionyle, au sein d'un solvant inerte tel que le 1,2-dichloroéthane, à une température voisine de 60°C. Les acides Hal-alk-COOH peuvent être obtenus par action d'un cyanure de métal alcalin sur un dérivé Hal-alk-Hal dans lequel alk représente un radical alkyle et Hal représente un atome d'halogène, au sein d'un mélange eau-alcool, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel suivie de l'action d'un acide fort tel que l'acide chlorhydrique, en milieu aqueux, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel. Les dérivés Hal-COOR<sub>10</sub> sont commercialisés ou peuvent être obtenus par application ou adaptation des méthodes décrites dans HOUBEN-WEYL, band 8, page 102 (1952). Ceux pour lesquels Rj représente un radical -COR<sub>22</sub> peuvent être obtenus à partir des acides carboxyliques correspondants par application ou adaptation des méthodes décrites par B. HELFERICH et coll., Organic Synth., I, 147; R. ADAMS et coll., Organic Synth., I, 304 et J. GASON, Organic Synth., III, 169 et ceux pour lesquels Rj représente un radical -SO<sub>2</sub>R<sub>24</sub> peuvent être obtenus à partir des acides sulfoniques correspondants par réaction d'un dérivé halogéné du phosphore (PCl<sub>5</sub>, POCl<sub>3</sub> par exemple) ou de chlorure de thionyle, en phase aqueuse ou au sein d'un solvant inerte (dichlorométhane par exemple, à une température comprise entre 20 et 40°C.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $C(R_4)R_5$  et  $R_4$  et  $R_5$  forment avec l'atome de carbone auquel ils sont rattachés un radical cycloalkyle peuvent être préparés par action d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical  $CH-R_6$  et  $R_6$  représente un atome d'hydrogène sur un dérivé de formule Hal-alk-Hal dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et alk représente un radical alkyle (2-5C).

Cette réaction s'effectue de préférence au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylsulfoxyde, le diméthylformamide, le tétrahydrofurane, le dioxane, en présence d'une base telle qu'un hydroxyde de métal alcalin (soude, potasse par exemple), éventuellement en présence de bromure de tétrabutylammonium au sein du diméthylsulfoxyde ou en présence d'un hydrure de métal alcalin (hydrure de sodium par exemple), à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $C(R_4)R_5$  dans lequel  $R_5$  représente un radical  $-NR_8R_9$ ,  $R_8$  et  $R_9$  représentent des atomes d'hydrogène peuvent être préparés par action d'un halogénure Hal- $R_4$  dans lequel Hal représente un atome d'halogène et  $R_4$  a les mêmes significations que dans la formule (I), sur un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical  $CH-R_6$ ,  $R_6$  représente un radical  $-NR_{14}R_{15}$ ,  $R_{14}$  représente un atome d'hydrogène,  $R_{15}$  représente un radical  $-COR_{22}$  et  $R_{22}$  représente un radical alkyle (1C), suivie d'une hydrolyse.

Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylsulfoxyde, en présence d'un hydrure de métal alcalin tel que l'hydrure de sodium, à une température voisine de 20°C. L'hydrolyse s'effectue généralement au moyen d'un acide minéral tel que l'acide chlorhydrique, en milieu aqueux, à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $C(R_4)R_5$  dans lequel  $R_5$  représente un radical  $-NR_8R_9$ ,  $R_9$  représente un atome d'hydrogène et  $R_8$  représente un radical alkyle,  $-alk-COOR_{10}$ ,  $-alk-NR_{10}R_{21}$ ,  $-alk-Het$  ou phénylalkyle dont le noyau phényle est éventuellement substitué peuvent être préparés par action d'un composé de formule

(I) correspondant pour lequel R représente un radical  $C(R_4)R_5$ ,  $R_5$  représente un radical  $-NR_8R_9$ ,  $R_8$  et  $R_9$  représentent des atomes d'hydrogène sur un halogénure  $Hal-R_8$  dans lequel  $R_8$  a les mêmes significations que précédemment.

- 5 Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylformamide, en présence d'un carbonate de métal alcalin tel que le carbonate de sodium ou de potassium ou une trialkylamine telle que la triéthylamine ou la pyridine, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.
- 10 Les halogénures  $Hal-R_8$  sont commercialisés ou ceux pour lesquels  $R_8$  représente un radical  $-alk-NR_{10}R_{21}$  peuvent être obtenus par action de l'amine  $HNR_{10}R_{21}$  dans laquelle  $R_{10}$  et  $R_{21}$  ont les mêmes significations que dans la formule (I) sur un halogénure  $Hal-alk-Hal$  dans lequel  $Hal$  représente un atome d'halogène et  $alk$  représente un radical alkyle, au sein d'un solvant
- 15 inerte tel que le diméthylformamide, en présence d'un accepteur d'acide tel qu'une base azotée, à une température comprise entre 0 et 25°C. Ceux pour lesquels  $R_8$  représente un radical  $-alk-COOR_{10}$  peuvent être obtenus par action d'un dérivé  $Hal-alk-Hal$  dans laquelle  $Hal$  représente un atome d'halogène et  $alk$  représente un radical alkyle sur un cyanure alcalin (cyanure de sodium ou de potassium), au sein d'un mélange eau-alcool, à une
- 20 température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel, suivie de l'action d'un acide fort tel que  $HCl$ , éventuellement en présence d'un alcool, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.
- 25 Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $C(R_4)R_5$  dans lequel  $R_5$  représente un radical  $-NR_8R_9$ ,  $R_8$  a les mêmes significations que dans la formule (I) et  $R_9$  représente un radical alkyle peuvent également être préparés par action d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical  $C(R_4)R_5$ ,  $R_5$  représente un radical  $-NR_8R_9$ ,  $R_8$
- 30 a les mêmes significations que dans la formule (I) et  $R_9$  représente un atome d'hydrogène sur un dérivé de formule  $Hal-R_8$  dans laquelle  $Hal$  représente un atome d'halogène et  $R_8$  représente un radical alkyle.

Cette réaction s'effectue au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylformamide, en présence d'un accepteur d'acide tel qu'une base organique azotée (pyridine ou trialkylamine comme la triéthylamine), à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

- 5 Les dérivés Hal-R<sub>g</sub> sont commercialisés ou peuvent être obtenus par application ou adaptation des méthodes décrites par C. LAROCK, "Comprehensive Organic Transformations", Ed. VCH, pages 345 et 353 (1989).

- 10 Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical C(R<sub>4</sub>)R<sub>5</sub> dans lequel R<sub>5</sub> représente un radical -alk-COOR<sub>10</sub> peuvent être préparés par action d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical CH-R<sub>6</sub>, R<sub>6</sub> représente un radical -alk-COOR<sub>10</sub> et R<sub>10</sub> a les mêmes significations que dans la formule (I) sur un halogénure Hal-R<sub>4</sub> dans lequel R<sub>4</sub> a les mêmes significations que dans la formule (I).

- 15 Cette réaction s'effectue au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylformamide, en présence d'un hydrure de métal alcalin tel que l'hydrure de sodium ou de potassium, à une température voisine de 20°C.

- 20 Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical C(R<sub>4</sub>)R<sub>5</sub> dans lequel R<sub>5</sub> représente un radical -alk(2-6C)OH peuvent être préparés par action de (COCl)<sub>2</sub> sur un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical C(R<sub>4</sub>)R<sub>5</sub> dans lequel R<sub>5</sub> représente un radical -alk-COOR<sub>10</sub> et R<sub>10</sub> représente un atome d'hydrogène suivie d'une réduction.

- 25 Cette réaction s'effectue au sein d'un solvant inerte tel que le dioxanne. La réduction s'effectue de préférence au moyen de borohydrure de sodium, au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylformamide, à une température comprise entre 10 et 20°C.

- 30 Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical C(R<sub>4</sub>)R<sub>5</sub> dans lequel R<sub>5</sub> représente un radical -alk(1C)OH peuvent être préparés par action de chlorure de triméthylsilane sur un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical CH-R<sub>6</sub> et R<sub>6</sub> représente

un radical alkyle, -alk-Het ou phénylalkyle dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, -alk-NH<sub>2</sub>, -COOR<sub>10</sub> et -alk-COOR<sub>10</sub>, puis de trioxane.

- 5 Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylformamide, en présence d'hydruure de sodium puis réaction avec le trioxane à une température comprise entre 0 et 25°C.

- Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical C(R<sub>4</sub>)R<sub>5</sub> dans lequel R<sub>5</sub> représente un radical -NH-CHO ou R représente un radical  
10 CH-R<sub>6</sub> et R<sub>6</sub> représente un radical -NH-CHO peuvent être préparés par action d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical C(R<sub>4</sub>)R<sub>5</sub> dans lequel R<sub>5</sub> représente un radical -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub> étant des atomes d'hydrogène ou R représente un radical CH-R<sub>6</sub>, R<sub>6</sub> représente un radical -NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>, R<sub>14</sub> et R<sub>15</sub> représentent des atomes d'hydrogène sur CH<sub>3</sub>COOCHO.  
15

Cette réaction s'effectue de préférence au sein d'un solvant inerte tel que l'acide formique, en présence d'acétate de sodium, à une température voisine de 20°C

- Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical C(R<sub>4</sub>)R<sub>5</sub> dans lequel R<sub>5</sub> représente un radical -NH-COOR<sub>17</sub>, -NH-CO-Het,  
20 -NH-CO-alk-COOR<sub>10</sub>, -NH-CO-alk-NR<sub>10</sub>R<sub>18</sub>, -NH-CO-Ar dont Ar est éventuellement substitué, -NH-CO-alk-Ar dont Ar est éventuellement substitué, -NH-SO<sub>2</sub>-R<sub>24</sub>, -NH-CO-alk-Het, -NH-CO-alk ou -NH-CO-cycloalkyle ou R représente CH-R<sub>6</sub>, R<sub>6</sub> représente un radical -NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>, R<sub>14</sub> représente un  
25 atome d'hydrogène, R<sub>15</sub> représente un radical -COR<sub>22</sub> et R<sub>22</sub> représente un radical -OR<sub>17</sub>, -Het, -alk-COOR<sub>10</sub>, -alk-NR<sub>10</sub>R<sub>12</sub>, -alk-Ar dont Ar est éventuellement substitué, -alk-Het, phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, -alk-NH<sub>2</sub>, -COOR<sub>10</sub> et  
30 -alk-COOR<sub>10</sub> peuvent être préparés par action d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical C(R<sub>4</sub>)R<sub>5</sub>, R<sub>5</sub> représente un radical -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub> représentent des atomes d'hydrogène ou R représente un radical CH-R<sub>6</sub>, R<sub>6</sub> représente un radical -NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>, R<sub>14</sub>

représente un atome d'hydrogène et R<sub>15</sub> représente un atome d'hydrogène sur un dérivé Hal-Rk dans lequel Hal représente un atome d'halogène et Rk représente un radical -COOR<sub>17</sub>, -CO-Het, -CO-alk-COOR<sub>10</sub>, -CO-alk-NR<sub>10</sub>R<sub>18</sub>, -CO-alk-NR<sub>10</sub>R<sub>12</sub>, -CO-alk-Ar dont Ar est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, -alk-NH<sub>2</sub>, -COOR<sub>10</sub> et -alk-COOR<sub>10</sub>, -CO-alk-Het, -SO<sub>2</sub>-R<sub>24</sub>, -CO-alk-Het, -CO-Ar dont Ar est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, -alk-NH<sub>2</sub>, -COOR<sub>10</sub> et -alk-COOR<sub>10</sub>, -CO-alk ou -CO-cycloalkyle, R<sub>7</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>17</sub>, R<sub>18</sub>, R<sub>24</sub>, Het, Ar et alk ayant les mêmes significations que dans la formule (I).

Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde, en présence d'un accepteur d'acide tel qu'une trialkylamine (triéthylamine par exemple) ou un hydrure de métal alcalin (hydrure de sodium par exemple), à une température voisine de 20°C.

Les dérivés Hal-Rk sont commercialisés ou ceux pour lesquels Rk représente un radical -CO-Het, -CO-alk-Het, -CO-cycloalkyle, -CO-alk-COOR<sub>10</sub>, -CO-alk-NR<sub>10</sub>R<sub>18</sub>, -CO-alk-Ar dont Ar est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, -alk-NH<sub>2</sub>, -COOR<sub>10</sub> et -alk-COOR<sub>10</sub> peuvent être obtenus à partir des acides carboxyliques correspondants par action d'un halogénure de phosphore (PCl<sub>5</sub> ou POC<sub>l</sub><sub>3</sub> par exemple), de préférence au sein de l'halogénure de phosphore, éventuellement en présence d'un solvant inerte tel que le dichlorométhane, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel ou par application ou adaptation des méthodes décrites par R. HELPER et coll., Organic Synth., I, 147 et R. ADAMS et coll., Organic Synth., I, 394 et J. CASON, Organic Synth., III, 169.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical C(R<sub>4</sub>)R<sub>5</sub> dans lequel R<sub>5</sub> représente un radical -NH-CO-Het, -NH-CO-alk-COOR<sub>10</sub>, -NH-CO-alk-NR<sub>10</sub>R<sub>18</sub>, -NH-CO-Ar dont Ar est éventuellement substitué,

-NH-CO-alk-Ar dont Ar est éventuellement substitué, -NH-CO-alk-Het, -NH-CO-alk ou -NH-CO-cycloalkyle ou R représente un radical CH-R<sub>6</sub>, R<sub>6</sub> représente un radical -NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>, R<sub>14</sub> représente un atome d'hydrogène, R<sub>15</sub> représente un radical -COR<sub>22</sub> et R<sub>22</sub> représente un radical -Het, -alk-COOR<sub>10</sub>, -alk-NR<sub>10</sub>R<sub>12</sub>, phénylalkyle dont le phényle est éventuellement substitué, -alk-Het, phényle éventuellement substitué peuvent également être préparés par action d'un composé de formule (I) dans laquelle R représente un radical C(R<sub>4</sub>)R<sub>5</sub>, R<sub>5</sub> représente un radical -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub> représentent des atomes d'hydrogène ou R représente un radical CH-R<sub>6</sub>, R<sub>6</sub> représente un radical -NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>, R<sub>14</sub> représente un atome d'hydrogène et R<sub>15</sub> représente un atome d'hydrogène, sur un dérivé HO-R<sub>1</sub> dans lequel R<sub>1</sub> représente un radical -CO-Het, -CO-alk-COOR<sub>10</sub>, -CO-alk-NR<sub>10</sub>R<sub>18</sub>, -CO-alk-NR<sub>10</sub>R<sub>12</sub>, -CO-alk-Ar dont Ar est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, -alk-NH<sub>2</sub>, -COOR<sub>10</sub> et -alk-COOR<sub>10</sub>, -CO-alk-Het, -CO-Ar dont Ar est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, -alk-NH<sub>2</sub>, -COOR<sub>10</sub> et -alk-COOR<sub>10</sub>, -CO-alk ou -CO-cycloalkyle, R<sub>10</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>18</sub>, Het, Ar et alk ayant les mêmes significations que dans la formule (I).

Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylformamide, en présence d'hydroxybenzotriazole, de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3 éthylcarbodiimide et d'une base organique telle qu'une trialkylamine (triéthylamine par exemple), à une température comprise entre 0°C et 5°C.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical C(R<sub>4</sub>)R<sub>5</sub> dans lequel R<sub>5</sub> représente un radical pyrrolyl-1 éventuellement substitué par un radical -COOR<sub>10</sub> ou R représente un radical CH-R<sub>6</sub>, R<sub>6</sub> représente un radical pyrrolyl-1 éventuellement substitué par un radical -COOR<sub>10</sub> peuvent être préparés par action d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical C(R<sub>4</sub>)R<sub>5</sub> dans lequel R<sub>5</sub> représente un radical -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub> représentent des atomes d'hydrogène ou R représente un

radical  $\text{CH-R}_6$  et  $\text{R}_6$  représente un radical  $-\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$ .  $\text{R}_{14}$  et  $\text{R}_{15}$  représentent des atomes d'hydrogène sur un dérivé de formule :



- 5 dans laquelle alk représente un radical alkyle,  $\text{R}_m$  représente un atome d'hydrogène ou un radical  $-\text{COOR}_{10}$  et  $\text{R}_{10}$  a les mêmes significations que dans la formule (I).

Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que l'acide acétique, à la température d'ébullition du milieu réactionnel, éventuellement en présence d'un accepteur d'acide tel que l'acétate de sodium.

- 10 Les dérivés de formule (V) peuvent être obtenus par application ou adaptation des méthodes décrites par J. FAKSTORP et coll., J. Am. Chem. Soc., 72, 869 (1950) et N. CLAUSON-KAAS et coll., Acta Chem. Scan., 6, 551 (1952), STIBOR et coll., Collect. Czech. Chem. Commun., 47 (12), 3261 (1992).
- 15 Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $\text{C}(\text{R}_4)\text{R}_5$  dans lequel  $\text{R}_5$  représente un radical  $-\text{NH-CO-NH-alk-Ar}$  dont Ar est éventuellement substitué,  $-\text{NH-CO-NH-Het}$ ,  $-\text{NH-CO-NH-alk-Het}$ ,  $-\text{NH-CO-NH-Ar}$  dont Ar est éventuellement substitué,  $-\text{NH-CO-NH-alk}$  ou  $-\text{NH-CO-NH}_2$  ou R représente un radical  $\text{CH-R}_6$  et  $\text{R}_6$  représente un radical  $-\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$  ou
- 20  $-\text{alk-NR}_{14}\text{R}_{15}$  dans lesquels  $\text{R}_{14}$  représente un atome d'hydrogène,  $\text{R}_{15}$  représente un radical  $-\text{COR}_{22}$  ou  $-\text{CSR}_{23}$  et  $\text{R}_{22}$  représente un radical  $-\text{NH-alk}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH-Ar}$  dont Ar est éventuellement substitué,  $-\text{NH-alk-Ar}$  dont Ar est éventuellement substitué,  $-\text{NH-alk-Het}$  ou  $-\text{NH-Het}$  et  $\text{R}_{23}$  représente un radical  $-\text{NH-alk}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH-Ar}$  ou  $-\text{NH-Het}$  peuvent être préparés par
- 25 action d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical  $\text{C}(\text{R}_4)\text{R}_5$ ,  $\text{R}_5$  représente un radical  $-\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $\text{R}_8$  et  $\text{R}_9$  représentent des atomes d'hydrogène ou R représente un radical  $\text{CH-R}_6$ ,  $\text{R}_6$  représente un radical  $-\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$  ou  $-\text{alk-NR}_{14}\text{R}_{15}$  dans lesquels  $\text{R}_{14}$  et  $\text{R}_{15}$  représentent chacun un atome d'hydrogène sur un dérivé  $\text{R}_n=\text{C}=\text{N-R}_o$  dans
- 30 lequel  $\text{R}_n$  représente un radical triméthylsilyle, alkyle, -Het, phénylalkyle dont



- le phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, -alk-NH<sub>2</sub>, -COOR<sub>10</sub> et -alk-COOR<sub>10</sub>, -alk-Het, phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis
- 5 parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, -alk-NH<sub>2</sub>, -COOR<sub>10</sub> et -alk-COOR<sub>10</sub> dans lesquels R<sub>10</sub>, alk, Ar et Het ont les mêmes significations que dans la formule (I) et Ro représente un atome d'oxygène ou de soufre, suivie éventuellement d'une hydrolyse.
- 10 Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylformamide, le tétrahydrofurane ou le dioxanne, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel. Pour les composés pour lesquels R<sub>5</sub> représente un radical -NH-CO-NH<sub>2</sub> ou R<sub>22</sub> et R<sub>23</sub> sont des radicaux NH<sub>2</sub> cette réaction est suivie d'une hydrolyse du
- 15 dérivé silylé précédemment obtenu au moyen d'une solution aqueuse, à une température comprise entre 20 et 50°C.

- Les dérivés R<sub>n</sub>-N=C=Ro peuvent être obtenus à partir des amines primaires correspondantes par action du phosgène ou de thiophosgène par application ou adaptation des méthodes décrites par R.L. SHRINER et coll., Organic
- 20 Synth., II, 453 et G.M. DYSON, Organic Synth., I, 165; R.J. SLOCOMPIE et col., J. Am. Chem. Soc., 72, 1888 (1950) et S. PATAI, "The chemistry of cyanates and their thio derivatives", Ed. John Wiley and Sons, pages 619 et 819 (1977).

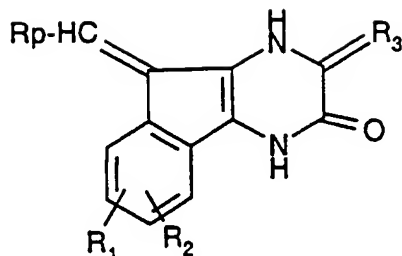
- Les amines primaires correspondantes sont commercialisées ou celles pour
- 25 lesquelles R<sub>p</sub> représente un radical Het ou phényle éventuellement substitué peuvent être obtenues par application ou adaptation des méthodes décrites par B.A. TERTOV et coll., Khim. Geterotsikl. Soedin, II, 1552 (1972) et R.C. LAROCK, "Comprehensive Organic Transformations", Ed. VCH, page 399, qui consiste à faire réagir l'organolithien ou l'organomagnésien de
- 30 l'hétérocycle ou du benzène éventuellement substitué sur PhN<sub>3</sub>, en présence d'acide acétique, de NH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, (PhO)<sub>2</sub>PON<sub>3</sub> ou de N<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>. Les organolithiens ou organomagnésiens peuvent être obtenus par application ou adaptation des méthodes décrites par D.L. COMINS et coll., J. Org. Chem.,

52, 104 (1987); N. FURUKANA et coll., Tetrahedron Lett., 28 (47), 5845 (1987); A.R. KATRITZKY et coll., Org. Prep. Procedure Int., 20 (6), 585 (1988); A.J. CLARKE et coll., Tetrahedron Lett., 27, 2373 (1974) et A.W. GSCHWEN et coll., Organic Reaction, 26, 1 (1979). Les amines pour  
5 lesquelles  $R_p$  représente un radical -alk-Het ou -alk-Ar dont Ar est éventuellement substitué sont commercialisées ou sont obtenues à partir des halogénures correspondants par action de  $\text{NaN}(\text{SiCH}_3)_3$  ou du sel de potassium du phtalimide, au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylformamide, en présence d'une base organique telle qu'une  
10 trialkylamine ou la pyridine, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel suivie d'une hydrolyse soit en milieu acide (HCl par exemple), à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel soit au moyen d'hydrazine, au  
15 sein d'un alcool aliphatique inférieur, à la température d'ébullition du milieu réactionnel. Les dérivés  $\text{H}_2\text{N-alk-Ar}$  dont Ar est éventuellement substitué peuvent également être obtenus par application ou adaptation des méthodes décrites par J.F. KING et coll., J. Am. Chem. Soc., 114, 3028 (1992); B.M. ADGER et coll., Tetrahedron Lett., 25 (45), 5219 (1984); R. SCARPATI et coll., Gazz. Chim. Ital., 97 (5), 654 (1967).

20 Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $\text{CH-R}_6$  dans lequel  $R_6$  représente un radical hydroxy peuvent être préparés par réduction d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical  $\text{C=R}_7$  et  $R_7$  représente un atome d'oxygène.

25 Cette réaction s'effectue de préférence au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool (méthanol, éthanol par exemple), en présence de borohydrure de sodium, à une température comprise entre 15 et 40°C.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $\text{CH-R}_6$  dans lequel  $R_6$  représente un radical alkyle (2-11C), phénylalkyle dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants  
30 choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, -alk-NH<sub>2</sub>, -COOR<sub>10</sub> et -alk-COOR<sub>10</sub>, -alk-COOR<sub>10</sub> ou -alk-Het peuvent être préparés par hydrogénation d'un dérivé de formule :



(VI)

dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$  ont les mêmes significations que dans la formule (I),  $R_p$  représente un radical alkyle en chaîne droite ou ramifiée contenant 1 à 10 atomes de carbone, phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano,  $-\text{alk-NH}_2$ ,  $-\text{COOR}_{10}$  et  $-\text{alk-COOR}_{10}$ , phénylalkyle(1-5C) dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano,  $-\text{alk-NH}_2$ ,  $-\text{COOR}_{10}$  et  $-\text{alk-COOR}_{10}$ ,  $-\text{COOR}_{10}$ ,  $-\text{alk(1-5C)-COOR}_{10}$ ,  $-\text{Het}$ ,  $-\text{alk(1-5C)-Het}$  dans lesquels alk, Het et  $R_{10}$  ont les mêmes significations que dans la formule (I) et alk représente un radical alkyle suivie éventuellement d'une saponification des composés pour lesquels  $R_6$  est un radical  $-\text{alk-COOR}_{10}$  et  $R_{10}$  est un radical alkyle pour obtenir les composés pour lesquels  $R_6$  est un radical  $-\text{alk-COOR}_{10}$  et  $R_{10}$  est un atome d'hydrogène.

Cette réduction s'effectue au moyen d'hydrogène sous une pression de 1 à 20 bar, en présence d'un catalyseur d'hydrogénation tel que le charbon palladié, l'hydroxyde de palladium ou le palladium (N. RICO et coll., Nouveau Journal de Chimie, 10, 1, 25 (1986)), au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylformamide, l'acide acétique, l'acétate d'éthyle, un alcool (méthanol ou éthanol par exemple) ou un mélange de ces solvants, à une température comprise entre 20 et 60°C ou par adaptation de la méthode de L.M. STRAWN et coll., J. Med. Chem., 32, 2104 (1989) qui consiste à faire réagir le dérivé éthylénique sur le sulfate d'hydroxylamine et  $\text{H}_2\text{NOSO}_3\text{H}$ , en milieu aqueux, à un pH compris entre 6 et 7, à une température de 10°C. La saponification s'effectue par toute méthode connue et, de préférence, au moyen d'un acide tel que l'acide chlorhydrique, au sein d'un alcool tel que

l'éthanol, à une température de 20 à 60°C ou au moyen d'acide trifluoroacétique à une température voisine de 20 à 60°C.

5 Les dérivés de formule (VI) pour lesquels  $R_p$  représente un radical alkyle en chaîne droite ou ramifiée, contenant 5 à 10 atomes de carbone peuvent être préparés comme décrit précédemment pour leurs homologues (composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $C=R_7$ ,  $R_7$  représente un radical  $-CH-R_{19}$  et  $R_{19}$  représente un radical alkyle).

10 Les dérivés de formule (VI) pour lesquels  $R_p$  représente un radical  $-COOR_{10}$  dans lesquels  $R_{10}$  représente un radical alkyle peuvent être obtenus par action d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical  $CH-R_6$  et  $R_6$  représente un atome d'hydrogène sur un glyoxalate d'alkyle. Cette réaction s'effectue au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylsulfoxyde, en présence d'un hydrure de métal alcalin (hydrure de sodium ou de potassium par exemple), à une température voisine de 20°C.

15 Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $CH-R_6$  dans lequel  $R_6$  représente un radical méthyle peuvent aussi être préparés par réduction des composés de formule (I) correspondants pour lesquels R représente un radical  $C=R_7$ ,  $R_7$  représente un radical  $CH-R_{19}$  et  $R_{19}$  représente un radical hydroxy ou  $-NR_{25}R_{26}$ .

20 Cette réduction s'effectue généralement au moyen d'hydrogène, sous une pression de 1 à 50 bar, au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylformamide, l'acide acétique, l'acétate d'éthyle, un alcool (méthanol, éthanol par exemple) ou un mélange de ces solvants, en présence d'un catalyseur d'hydrogénation tel que le charbon palladié, l'hydroxyde de palladium, à une  
25 température comprise entre 20°C et 60°C.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $CH-R_6$  et  $R_6$  représente un radical  $-alk(1C)-OH$  peuvent être préparés par réduction des composés de formule (I) correspondants pour lesquels R représente un radical  $C=R_7$ ,  $R_7$  représente un radical  $CH-R_{19}$  et  $R_{19}$  représente un radical  
30 hydroxy.

Cette réduction s'effectue généralement à l'aide d'un agent réducteur tel que le borohydrure de sodium, au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool (méthanol, éthanol par exemple), à une température voisine de 20°C.

5 Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical CH-R<sub>6</sub> et R<sub>6</sub> représente un radical -alk(2-6C)-OH peuvent être préparés par réduction d'un dérivé de formule (VI) dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ont les mêmes significations que dans la formule (I) et R<sub>p</sub> représente un radical -alk(1-5C)-O-CH<sub>2</sub>-Ar, alk et Ar ayant les mêmes significations que dans la formule (I).

10 Cette réduction s'effectue de préférence au moyen d'hydrogène, sous une pression de 1 à 50 bar, en présence d'un catalyseur tel que le charbon palladié, l'hydroxyde de palladium, au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylformamide, l'acide acétique, un alcool, l'acétate d'éthyle, à une température comprise entre 20 et 60°C.

15 Les dérivés de formule (VI) pour lesquels R<sub>p</sub> représente un radical -alk(1-5C)-O-CH<sub>2</sub>-Ar peuvent être obtenus par action d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical CH-R<sub>6</sub> et R<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène sur un aldéhyde OHC-alk(1-5C)-O-CH<sub>2</sub>-Ar.

20 Cette réaction s'effectue dans les mêmes conditions que celles mentionnées précédemment pour la préparation des composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical C=R<sub>7</sub>, R<sub>7</sub> représente un radical CH-R<sub>19</sub> et R<sub>19</sub> représente un radical alkyle.

25 Les dérivés OHC-alk(1-5C)-O-CH<sub>2</sub>-Ar peuvent être obtenus par application ou adaptation des méthodes décrites par P. SCHORIGIN et coll., Chem. Ber., 68, 838 (1935) et A. GAIFFE et coll., C. R. Acad. Sc. Paris, Ser. C, 266, 1379 (1968).

30 Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical CH-R<sub>6</sub> dans lequel R<sub>6</sub> représente un radical -NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>, R<sub>14</sub> et R<sub>15</sub> représentent chacun un atome d'hydrogène peuvent être préparés par hydrolyse d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical CH-R<sub>6</sub> dans lequel R<sub>6</sub> représente un radical -NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>, R<sub>14</sub> représente un

atome d'hydrogène et R<sub>15</sub> représente un radical -COR<sub>22</sub> et R<sub>22</sub> représente un radical alkyle.

Cette hydrolyse s'effectue généralement au moyen d'un acide tel que l'acide chlorhydrique, en milieu aqueux, à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

5

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical CH-R<sub>6</sub> dans lequel R<sub>6</sub> représente un radical -NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>, R<sub>14</sub> représente un atome d'hydrogène et R<sub>15</sub> représente un radical -COR<sub>22</sub> et R<sub>22</sub> représente un radical alkyle peuvent être préparés par action d'un agent réducteur sur un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical C=R<sub>7</sub> et R<sub>7</sub> représente un radical NOH, puis d'un traitement avec un anhydride (R<sub>q</sub>CO)<sub>2</sub>O pour lequel R<sub>q</sub> représente un radical alkyle.

10

Cette réaction s'effectue généralement à une température comprise entre 50 et 100°C. Comme agent réducteur on utilise de préférence le zinc.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical CH-R<sub>6</sub> et R<sub>6</sub> représente un radical -NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub> ou -alk-NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>, dans lesquels R<sub>14</sub> et R<sub>15</sub>, identiques ou différents, représentent chacun un radical alkyle peuvent être préparés par action d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical CH-R<sub>6</sub>, R<sub>6</sub> représente un radical -NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub> ou -alk-NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>, R<sub>14</sub> représente un atome d'hydrogène et R<sub>15</sub> représente un radical alkyle sur un halogénure de formule Hal-Rr dans laquelle Rr représente un radical alkyle.

15

20

Cette réaction s'effectue de préférence au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylformamide, le tétrahydrofurane ou le diméthylsulfoxyde, en présence d'une base telle qu'une amine tertiaire (la triéthylamine par exemple) ou aromatique (pyridine par exemple) ou une base minérale telle qu'un hydroxyde de métal alcalin (soude, potasse par exemple), à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

25

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical CH-R<sub>6</sub> et R<sub>6</sub> représente un radical -NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub> ou -alk-NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub> dans lesquels R<sub>14</sub> représente un atome d'hydrogène, R<sub>15</sub> représente un radical -COR<sub>22</sub> et R<sub>22</sub>

30

représente un radical -alk-NR<sub>10</sub>R<sub>12</sub> dans lequel R<sub>10</sub> et R<sub>12</sub> représentent des atomes d'hydrogène et alk contient 1 atome de carbone peuvent être préparés par action d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical CH-R<sub>6</sub>, R<sub>6</sub> représente un radical -NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub> ou  
5 -alk-NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>, R<sub>14</sub> et R<sub>15</sub> représentent chacun un atome d'hydrogène sur un acide HOOC-CH<sub>2</sub>-NH-Rs dans lequel Rs représente un groupe protecteur de la fonction amine tel que tert-butoxycarbonyl suivie d'une hydrolyse.

Cette réaction s'effectue, de préférence, au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylformamide, en présence d'hydroxybenzotriazole, de 1-(3-diméthyl-  
10 laminopropyl)-3 éthylcarbodiimide et d'une base organique telle qu'une trialkylamine (triéthylamine par exemple), à une température comprise entre 0 et 5°C. L'hydrolyse s'effectue généralement au moyen d'acide trifluoroacétique, à une température voisine de 20°C.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical CH-R<sub>6</sub>,  
15 R<sub>6</sub> représente un radical -alk-NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>, R<sub>14</sub> et R<sub>15</sub> représentent chacun un atome d'hydrogène peuvent être préparés par action de brome et de soude sur un composé de formule (I) pour lequel R représente un radical CH-R<sub>6</sub>, R<sub>6</sub> représente un radical -alk-CONR<sub>10</sub>R<sub>18</sub> et R<sub>10</sub> et R<sub>18</sub> représentent des atomes d'hydrogène.

20 Cette réaction s'effectue généralement en milieu aqueux, à une température comprise entre 20 et 70°C.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical CH-R<sub>6</sub>, R<sub>6</sub> représente un radical -alk-CO-NR<sub>10</sub>R<sub>18</sub> peuvent être préparés par action d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un  
25 radical CH-R<sub>6</sub> et R<sub>6</sub> représente un radical -alk-COOR<sub>10</sub> sur une amine HNR<sub>10</sub>R<sub>18</sub> dans laquelle R<sub>10</sub> et R<sub>18</sub> ont les mêmes significations que dans la formule (I).

Lorsque l'on met en oeuvre l'acide, on opère en présence d'un agent de condensation utilisé en chimie peptidique tel qu'un carbodiimide (par exemple le N,N'-dicyclohexylcarbodiimide) ou le N,N'-diimidazole carbonyl, dans  
30 un solvant inerte tel qu'un éther (tétrahydrofurane, dioxane par exemple), un amide (diméthylformamide) ou un solvant chloré (chlorure de méthylène,

dichloro-1,2 éthane, chloroforme par exemple) à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du mélange réactionnel. Lorsque l'on met en oeuvre un ester, on opère alors soit en milieu organique, éventuellement en présence d'un accepteur d'acide tel qu'une base organique azotée (trialkylamine, pyridine, diaza-1,8 bicyclo [5.4.0] undécène-7 ou diaza-1,5 bicyclo [4.3.0] nonène-5 par exemple), dans un solvant tel que cité ci-dessus, ou un mélange de ces solvants, à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du mélange réactionnel, soit en milieu hydroorganique biphasique en présence d'une base alcaline ou alcalino-terreuse (soude, potasse) ou d'un carbonate ou bicarbonate d'un métal alcalin ou alcalino-terreux à une température comprise entre 0 et 40°C.

Les amines  $\text{HNR}_{10}\text{R}_{18}$  sont commercialisées ou peuvent être obtenues à partir des halogénures correspondants par application ou adaptation des méthodes décrites par R.C. LAROCK, "Comprehensive Organic Transformations", Ed. VCH, page 397 (1989).

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $\text{CH-R}_6$ ,  $\text{R}_6$  représente un radical  $\text{-alk(1C)-CO-NR}_{10}\text{R}_{18}$  et  $\text{R}_{10}$  et  $\text{R}_{18}$  représentent des atomes d'hydrogène peuvent également être préparés par hydrogénation d'un dérivé de formule (VI) dans laquelle  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  et  $\text{R}_3$  ont les mêmes significations que dans la formule (I) et  $\text{R}_p$  représente un radical  $\text{-CONH}_2$ .

Cette réaction s'effectue généralement soit au moyen d'hydrogène, au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylformamide, en présence d'un catalyseur d'hydrogénation tel que le charbon palladié ou le palladium, à une température voisine de 20 à 30°C, soit par adaptation de la méthode de L.M. STRAWN et coll., J. Med. Chem., 32, 2104 (1989) qui consiste à faire réagir le dérivé éthylénique sur le sulfate d'hydroxylamine et  $\text{H}_2\text{NOSO}_3\text{H}$ , en milieu aqueux, à un pH compris entre 6 et 7, à une température de 10°C

Les dérivés de formule (VI) dans laquelle  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  et  $\text{R}_3$  ont les mêmes significations que dans la formule (I) et  $\text{R}_p$  représente un radical  $\text{-CONH}_2$  peuvent être obtenus par action d'ammoniac sur un composé de formule (VI) correspondant pour lequel  $\text{R}_p$  représente un radical  $\text{-COOR}_{10}$  dans lequel  $\text{R}_{10}$  représente un radical alkyle dans les conditions décrites par D.I.



MOWRY et coll., Organic Synth., IV, 486 et J. KLEINBERG et coll., Organic Synth., IV, 516.

5 Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical CH-R<sub>6</sub> et R<sub>6</sub> représente un radical -R<sub>16</sub>-COOR<sub>10</sub> peuvent être préparés par action d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical CH-R<sub>6</sub> et R<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène sur un dérivé de formule OHC-alk(0-5C)-COOR<sub>10</sub> dans laquelle R<sub>10</sub> a les mêmes significations que dans la formule (I).

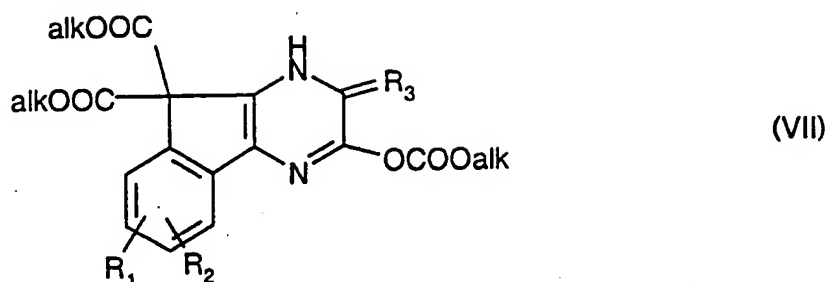
10 Cette réaction s'effectue de préférence au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylsulfoxyde, en présence d'un hydrure de métal alcalin tel que l'hydrure de sodium, à une température voisine de 20°C.

Les dérivé de formule OHC-alk(0-5C)-COOR<sub>10</sub> peuvent être obtenus par application ou adaptation de la méthode décrite par L.A. CARPINO, J. Org. Chem., 29, 2820 (1964).

15 Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical CH-R<sub>6</sub> et R<sub>6</sub> représente un radical -CO-COOR<sub>10</sub> peuvent être préparés par oxydation d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical CH-R<sub>6</sub>, R<sub>6</sub> représente un radical -R<sub>16</sub>-COOR<sub>10</sub> dans lequel R<sub>10</sub> représente un atome d'hydrogène et R<sub>16</sub> représente un radical -CHOH- suivie  
20 éventuellement d'une estérification.

Cette oxydation s'effectue de préférence au moyen de permanganate de potassium, au sein d'une solution de soude 3N, à une température voisine de -3°C ou au moyen de platine sur charbon, au sein d'une solution de soude 2N, à une température de 70°C. L'estérification s'effectue de préférence au  
25 moyen d'un alcool, en présence d'un acide tel que l'acide chlorhydrique ou sulfurique, à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical CH-R<sub>6</sub> et R<sub>6</sub> représente un radical -COOalk peuvent être préparés par action d'un acide minéral sur un dérivé de formule :



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$  ont les mêmes significations que dans la formule (I) et alk représente un radical alkyle.

Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane, à une température de  $0^\circ\text{C}$ . Comme acide minéral, on utilise de préférence l'acide chlorhydrique, en solution aqueuse 1N.

Les dérivés de formule (VII) peuvent être obtenus par action d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical  $\text{CH-R}_6$  et  $R_6$  représente un atome d'hydrogène sur un halogénure  $\text{Hal-COOalk}$  dans lequel alk représente un radical alkyle.

Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le dioxanne, en présence d'un hydrure de métal alcalin (sodium par exemple), à une température comprise entre  $20^\circ\text{C}$  et la température d'ébullition du milieu réactionnel

Les dérivés  $\text{Hal-COOalk}$  sont commercialisés ou peuvent être obtenus par application ou adaptation des méthodes décrites dans HOUBEN-WEYL, band 8, page 102 (1952).

Les composés de formule (I) pour lesquels  $R_1$  et éventuellement  $R_2$  représentent un radical  $-\text{NH-CO-NR}_{11}\text{R}_{12}$  ou  $-\text{NH-CS-NR}_{11}\text{R}_{12}$  et  $R_{12}$  représente un atome d'hydrogène peuvent également être préparés par action d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel  $R_1$  représente un radical amino sur un dérivé  $\text{Rx=C=N=Ry}$  dans lequel Rx représente un atome d'oxygène ou de soufre et Ry représente un radical triméthylsilyle, alkyle, alcoxy,  $-\text{alk-COOR}_{10}$ ,  $-\text{alk-Het}$ ,  $-\text{alkNR}_{12}\text{R}_{10}$ , phénylalkyle dont le phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino,

hydroxy, cyano, -alk-NH<sub>2</sub>, -COOR<sub>7</sub> et -alk-COOR<sub>7</sub>, phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, -alk-NH<sub>2</sub>, -COOR<sub>7</sub> et -alk-COOR<sub>7</sub> ou Het dans lesquels alk, Het, R<sub>7</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> et R<sub>12</sub> ont les mêmes significations que dans la formule (I).

Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylformamide, le tétrahydrofurane ou le dioxanne, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel suivie d'une hydrolyse du dérivé silylé pour obtenir le composé pour lequel R<sub>12</sub> représente un atome d'hydrogène, au moyen d'une solution aqueuse, à une température comprise entre 20 et 50°C.

Il est entendu pour l'homme du métier que, pour la mise en oeuvre des procédés selon l'invention décrits précédemment, il peut être nécessaire d'introduire des groupes protecteurs des fonctions amino, hydroxy et carboxy afin d'éviter des réactions secondaires. Ces groupes sont ceux qui permettent d'être éliminés sans toucher au reste de la molécule. Comme exemples de groupes protecteurs de la fonction amino on peut citer les carbamates de tert-butyle ou de méthyle qui peuvent être régénérées au moyen d'iodotriméthylsilane. Comme exemples de groupes protecteurs de la fonction hydroxy, on peut citer les triéthylsilyle, benzyle. Comme groupes protecteurs des fonctions carboxy, on peut citer les esters (méthoxyméthylester, tétrahydropyranylester, benzylester par exemple, les oxazoles et les 2-alkyl-1,3-oxazolines. D'autres groupes protecteurs utilisables sont décrits par W. GREENE et coll., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, second edition, 1991, John Wiley & Sons.

Les composés de formule (I) peuvent être purifiés par les méthodes connues habituelles, par exemple par cristallisation, chromatographie ou extraction.

Les énantiomères des composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical C(R<sub>4</sub>)R<sub>5</sub> ou CH-R<sub>6</sub> peuvent être obtenus par dédoublement des racémiques par exemple par chromatographie sur colonne chirale selon W.H. PIRCKLE et coll., *asymmetric synthesis*, vol. 1, Academic Press (1983) ou par synthèse à partir des précurseurs chiraux.

- Les diastéréoisomères des composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $C(R_4)R_5$  ou  $CH-R_6$  comportant un ou plusieurs carbones chiraux et les différents isomères E et Z des composés de formule (I) peuvent être séparés par les méthodes connues habituelles, par exemple par cristallisation ou chromatographie.

- Les composés de formule (I) comportant un reste basique peuvent être éventuellement transformés en sels d'addition avec un acide minéral ou organique par action d'un tel acide au sein d'un solvant organique tel qu'un alcool, une cétone, un éther ou un solvant chloré.
- 10 Les composés de formule (I) comportant un reste acide peuvent éventuellement être transformés en sels métalliques ou en sels d'addition avec les bases azotées selon des méthodes connues en soi. Ces sels peuvent être obtenus par action d'une base métallique (alcaline ou alcalinoterreuse par exemple), de l'ammoniac, d'une amine ou d'un sel d'une amine sur un composé de formule (I), dans un solvant. Le sel formé est séparé par les méthodes habituelles.

Ces sels font également partie de l'invention.

- Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, peuvent être cités les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques (tels que
- 20 acétate, propionate, succinate, benzoate, fumarate, maléate, oxalate, méthanesulfonate, iséthionate, théophyllinacétate, salicylate, méthylène-bis- $\beta$ -oxynaphtoate, chlorhydrate, sulfate, nitrate et phosphate), les sels avec les métaux alcalins (sodium, potassium, lithium) ou avec les métaux alcalinoterreux (calcium, magnésium), le sel d'ammonium, les sels de bases azotées
- 25 (éthanolamine, triméthylamine, méthylamine, benzylamine, N-benzyl- $\beta$ -phénylamine, choline, arginine, leucine, lysine, N-méthyl glucamine).

- Les composés de formule (I) présentent des propriétés pharmacologiques intéressantes. Ces composés sont des antagonistes du récepteur de l'acide  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique (AMPA), connu aussi
- 30 sous le nom de récepteur du quisqualate.

Par ailleurs, les composés de formule (I) sont des antagonistes non compétitifs du récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA) et, plus particulièrement, ce sont des ligands pour les sites modulateurs de la glycine du récepteur NMDA.

- 5 Ces composés sont donc utiles pour traiter ou prévenir toutes les ischémies (telles l'ischémie focale ou globale) consécutives à des accidents vasculaires cérébraux, un arrêt cardiaque, une hypotension artérielle, une intervention chirurgicale cardiaque ou pulmonaire ou une hypoglycémie sévère. Ils sont également utiles dans le traitement des effets dus à une anoxie, qu'elle soit
- 10 périnatale ou consécutive à une noyade ou à des lésions cérébro-spinales. Ces composés peuvent également être utilisés pour traiter ou prévenir l'évolution de maladies neurodégénératives, de la chorée d'HUNTINGTON, de la maladie d'ALZHEIMER, de la sclérose latérale amyotrophique, de l'atrophie olivo-pontocérébelleuse et de la maladie de PARKINSON. Ces composés
- 15 peuvent aussi être utilisés vis-à-vis des manifestations épileptogènes et/ou convulsives, pour le traitement des traumatismes cérébraux ou spinaux, des traumatismes liés à la dégénérescence de l'oreille interne (R. PUJOL et coll., Neuroreport, 3, 299-302 (1992) ou de la rétine (J.L. MONSINGER et coll., Exp. Neurol., 113, 10-17 (1991), de l'anxiété (KEHNE et coll., Eur. J. Pharmacol., 193, 283 (1991)), de la dépression (TRULLAS et coll., Eur. J. Pharmacol., 185, 1 (1990)), de la schizophrénie (REYNOLDS, TIPS, 13, 116 (1992)), du syndrome de TOURETTE, des encéphalopathies hépatiques, en tant qu'analgésiques (DICKENSON et coll., Neurosci. Letters, 121, 263 (1991)), antiinflammatoire (SLUTA et coll., Neurosci. Letters, 149, 99-102 (1993)) antianorexiques (SORRELS et coll., Brain Res., 572, 265 (1992)), antimigraineux, antiémétiques et pour traiter les empoisonnements par des neurotoxines ou d'autres substances agonistes du récepteur NMDA, ainsi que les troubles neurologiques associés aux maladies virales telles que le sida (LIPTON et coll., Neuron, 7, 111 (1991)), la rage, la rougeole et le tétanos
- 20 (BAGETTA et coll., Br. J. Pharmacol., 101, 776 (1990)). Ces composés sont aussi utiles pour la prévention des symptômes d'abstinence aux drogues et à l'alcool et de l'inhibition de l'accoutumance et de la dépendance aux opiacés. Ils peuvent également être utilisés dans le traitement des déficits liés à des anomalies mitochondriales telles que la myopathie mitochondriale, le
- 35 syndrome de LEBER, l'encéphalopathie de WERNICKE, le syndrome de

RETT, l'homocystéinémie, l'hyperprolinémie, l'hydroxybutirique-aminoacidurie, l'encéphalopathie saturnine (intoxication chronique au plomb) et la déficience en sulfite oxydase.

5 L'affinité des composés de formule (I) vis-à-vis du récepteur AMPA a été déterminée en étudiant l'antagonisme de la fixation spécifique du [<sup>3</sup>H]-AMPA sur des membranes de cortex cérébral de rat (HONORE et coll., Neuroscience letters, 54, 27 (1985)). Le [<sup>3</sup>H]-AMPA est mis à incuber en présence de 0,2 mg de protéines à 4°C pendant 30 minutes dans du tampon KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 10mM, KSCN 100mM, pH7,5. La fixation non spécifique est déterminée en présence de L-glutamate 1mM. La radioactivité liée est séparée par filtration sur filtres PHARMACIA (Printed Filtermate A). L'activité inhibitrice de ces produits est inférieure ou égale à 100 µM.

15 L'affinité des composés de formule (I) pour le site glycine lié au récepteur NMDA a été déterminée en étudiant l'antagonisme de la fixation spécifique du [<sup>3</sup>H]-DCKA sur des membranes de cortex cérébral de rat selon la méthode décrite par T. CANTON et coll., J. Pharm. Pharmacol., 44, 812 (1992). Le [<sup>3</sup>H]-DCKA (20nM) est mis à incuber en présence de 0,1 mg de protéines à 4°C pendant 30 minutes dans du tampon HEPES 50 mM, pH7,5. La fixation non spécifique est déterminée en présence de glycine 1mM. La radioactivité liée est séparée par filtration sur filtres Whatman GF/B. L'activité inhibitrice de ces produits est inférieure ou égale à 100 µM.

Les composés de formule (I) présentent une toxicité faible. Leur DL50 est supérieure à 50 mg/kg par voie IP chez la souris.

25 Les composés de formule (I) préférés sont ceux pour lesquels soit R représente un radical CH-R<sub>6</sub> dans lequel R<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical -NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>, soit R représente un radical C=R<sub>7</sub> dans lequel R<sub>7</sub> représente un radical CH-R<sub>19</sub> et R<sub>19</sub> représente un radical -alk-COOR<sub>10</sub>, soit R représente un radical C(R<sub>4</sub>)R<sub>5</sub> dans lequel R<sub>4</sub> représente un radical alkyle et R<sub>5</sub> représente un radical -alk-COOR<sub>10</sub>, R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical -NH-CO-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> et R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène.

De préférence le radical R<sub>1</sub> est en position -7 ou -8.

Parmi ces composés les préférés sont les suivants :

- 1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-2,3-dione,
- 8-chloro-1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-2,3-dione,
- acide (5-méthyl-2,3-dioxo-1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-5-yl)acétique,
- 5 - 5-amino-8-chloro-1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-2,3-dione,
- 7-(3-phényluréido)-1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-2,3-dione,
- (E)-5-carboxyméthylène-8-chloro-1,4-dihydro-indéno[1,2-b]pyrazine-2,3-dione,
- 10 - acide (8-chloro-5-méthyl-2,3-dioxo-1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-5-yl)acétique,
- (+) acide (5-méthyl-2,3-dioxo-1,4-dihydro-1H-indéno[1,2-b]pyrazine-5-yl)acétique,
- (-) acide (5-méthyl-2,3-dioxo-1,4-dihydro-1H-indéno[1,2-b]pyrazine-5-yl)acétique,
- 15 - (+) acide (8-chloro-5-méthyl-2,3-dioxo-1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-5-yl)acétique,
- (-) acide (8-chloro-5-méthyl-2,3-dioxo-1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-5-yl)acétique
- 20 et leurs sels.

Les exemples suivants illustrent l'invention.

#### EXEMPLE 1

- A une solution de 12,5 g d'acétate d'ammonium dans 50 ml d'acide acétique portés à reflux sous azote, on ajoute rapidement 1,25 g de 2-éthoxalylamino-1-indanone. Après 18 heures de reflux, le milieu réactionnel est refroidi jusqu'à une température voisine de 20°C. Le précipité formé est filtré, lavé abondamment à l'eau et séché sous vide partiel (1 mm Hg; 0,13 kPa) à 50°C. 0,77 g de 1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-2,3-dione sont ainsi obtenus sous forme de poudre verte dont le point de fusion est supérieur à 260°C (Analyse C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; 1,18H<sub>2</sub>O % calculé C : 66,00; H : 4,03; N : 13,99; % trouvé C : 65,7; H : 3,9; N : 13,9).
- 25
- 30

La 2-éthoxalylamino-1-indanone peut être préparée selon le protocole suivant : 6 g du chlorhydrate de 2-amino-1-indanone et 26,7 ml de chlorure d'éthylolate sont dissous dans 300 ml de tétrahydrofuranne et agités sous azote. 26,7 ml de triéthylamine sont ajoutés goutte à goutte au mélange réactionnel et la réaction poursuivie 90 minutes à une température voisine de 20°C. Le mélange est alors filtré sur célite et le filtrat concentré à sec sous pression réduite (15 mm Hg; 2 kPa). Le résidu est purifié par flash-chromatographie sur colonne de silice en utilisant un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane (20/80 en volumes) comme éluant. 1,5 g de produit attendu sont ainsi obtenus sous forme de solide orangé fondant à 135°C.

Le chlorhydrate de 2-amino-1-indanone peut être obtenu de la manière suivante : une solution d'éthylate de sodium, préparée à partir de 15,2 g de sodium et 770 ml d'éthanol absolu, est ajoutée goutte à goutte, à 0°C et sous azote, à 200 g de p-toluènesulfonate de 1-indanone-oxime en solution dans 3,7 litres de toluène anhydre. La réaction est poursuivie 40 heures à 0°C. La suspension est alors filtrée sur célite et le filtrat lavé à l'eau (400 ml). La solution toluénique est traitée par de l'acide chlorhydrique 1N (4 x 400 ml) et la phase aqueuse concentrée à sec sous presssion réduite (15 mm Hg; 2 kPa) à 40°C. Le résidu obtenu est repris dans l'acétone, filtré et séché pour conduire à 29,8 g de produit attendu sous forme de solide brun qui se décompose par chauffage.

Le p-toluènesulfonate de 1-indanone-oxime peut être préparé de la façon suivante : 532 g de chlorure de p-toluènesulfonate dissous dans 600 ml de pyridine sont ajoutés goutte à goutte à 186,1 g de 1-indanone-oxime en solution dans 900 ml de pyridine à 0°C et sous azote. Après 3 heures de réaction à 0°C, le milieu réactionnel est versé dans 3 litres d'eau glacée. Le précipité formé est filtré, lavé à l'eau et séché. On obtient ainsi 354 g de produit attendu sous forme de solide blanc fondant à 150°C.

La 1-indanone-oxime peut être obtenue de la manière suivante : à 200 g de 1-indanone en solution dans 3,4 litres de méthanol, on ajoute 366 g de chlorhydrate d'hydroxylamine, 366 g de carbonate de potassium et 340 ml d'eau distillée. Le mélange est porté à reflux pendant 18 heures. Après



refroidissement, la suspension formée est filtrée, lavée à l'eau puis au méthanol et séchée sous presssion réduite (1 mm Hg; 0,13 kPa) pour conduire à 186,1 g de produit attendu sous forme de solide blanc fondant à 154°C.

## 5 EXEMPLE 2

35 g d'acétate d'ammonium sont solubilisés dans 70 ml d'acide acétique. A cette solution, on ajoute 12,2 g de 6-chloro-2-éthoxalylamino-1-indanone et on porte le mélange à reflux pendant 6 heures. Le milieu réactionnel est alors concentré à sec sous presssion réduite (15 mm Hg; 2 kPa) et l'huile ainsi  
10 obtenue reprise avec 100 ml d'eau distillée. Le précipité formé est filtré, lavé à l'eau et séché sous vide partiel (1 mm Hg; 0,13 kPa) à 40°C. On obtient 8,05 g de 8-chloro-1,4-dihydro-5H-indeno[1,2-b]pyrazine-2,3-dione sous forme de solide brun dont le point de fusion est supérieur à 260°C (Spectre de R.M.N.: [300 MHz; (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>; δ en ppm] : 3,56 (s, 2H : -CH<sub>2</sub>- 9); 7,15  
15 (dd, J = 8 et 2 Hz, 1H : -H 7); 7,43 (d, J = 8 Hz, 1H : -H 8); 7,62 (d, J = 2 Hz, 1H : -H 5); de 11,75 à 12,75 (mf très étalé: -NHCO-)).

La 6-chloro-2-éthoxalylamino-1-indanone peut être obtenue de la manière suivante : dans un tricol refroidi à 0°C, on met en suspension 8,4 g de chlorhydrate de 2-amino-6-chloro-1-indanone dans 100 ml de  
20 tétrahydrofuranne, puis on ajoute 5,53 ml de chlorure d'éthyloxalate en solution dans 30 ml du même solvant et enfin, goutte à goutte de manière à ce que la température ne s'élève pas, 12,7 ml de triéthylamine en solution dans 70 ml de tétrahydrofuranne. La réaction est poursuivie 2 heures pendant lesquelles la température remonte lentement jusqu'à 20°C. Le  
25 précipité formé est filtré sur célite et le filtrat concentré à sec sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris dans 50 ml d'éther éthylique, filtré et séché sous vide partiel (1 mm Hg; 0,13 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 9,3 g de produit attendu sous forme de solide brun fondant à 153°C.

Le chlorhydrate de 2-amino-6-chloro-1-indanone est préparé de la même  
30 façon que dans l'exemple 1 pour la préparation dde la 2-amino-1-indanone, à partir de 57,5 g de p-toluènesulfonate de 6-chloro-1-indanone-oxime, 3,94 g de sodium, 200 ml d'éthanol absolu et 1 litre de toluène anhydre. Après 15 heures de réaction à 0°C, le précipité formé est filtré sur célite et le filtrat lavé

à l'eau, puis extrait avec de l'acide chlorhydrique 1N (2 x 500 ml) et la phase aqueuse concentrée à sec sous pression réduite. On obtient 10,5 g de produit attendu sous forme de solide brun-vert dont le point de fusion est supérieur à 260°C.

- 5 Le p-toluènesulfonate de 6-chloro-1-indanone-oxime peut être préparé suivant le protocole décrit dans l'exemple 1 pour la préparation du p-toluènesulfonate de 1-indanone-oxime, à partir de 33 g de 6-chloro-1-indanone-oxime, 69,3 g de chlorure de p-toluènesulfonyle et de 330 ml de pyridine. On obtient 57,5 g de produit attendu sous forme de solide beige  
10 fondant à 170°C.

- La 6-chloro-indanone-oxime peut être préparée suivant le protocole décrit dans l'exemple 1 pour la préparation de la 1-indanone-oxime, à partir de 32,4 g de 6-chloro-1-indanone, 47,3 g de chlorhydrate d'hydroxylamine, 47 g de carbonate de potassium, 53 ml d'eau distillée et 530 ml de méthanol. On  
15 obtient 33 g de produit attendu sous forme de solide jaune fondant à 167°C.

La 6-chloro-1-indanone peut être préparée selon le procédé décrit par R. Sieka et W. Kellermann, Chem. Ber., 75, 1730 (1942).

### EXEMPLE 3

- On chauffe pendant 90 heures à 40°C un mélange de 0,7 g de (5-méthyl-2,3-dioxo-1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-5-yl)acétate d'éthyle, 40 ml de  
20 dioxane et 9 ml d'acide chlorhydrique 8N. Le mélange réactionnel est ensuite évaporé au rotavapor et le résidu d'évaporation est trituré dans 20 ml d'eau, filtré et rincé à l'eau distillée (2x10 ml), puis à l'oxyde d'isopropyle (10 ml). Après séchage à 60°C sous vide (1 mmHg; 0,13 kPa) on obtient 0,4 g  
25 d'acide (5-méthyl-2,3-dioxo-1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-5-yl)acétique sous forme de solide jaune pâle fondant au-dessus de 260°C (Analyse % calculé C : 61,76, H : 4,44, N : 10,29, O : 23,51, % trouvé C : 61,8, H : 4,6, N : 10,4).

- Le (5-méthyl-2,3-dioxo-1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-5-yl)acétate  
30 d'éthyle peut être préparé de la façon suivante : on chauffe à reflux pendant 4 heures un mélange de 2,1 g de N-(1-éthoxycarbonylméthyl-1-méthyl-3-oxo-

indane-2-yl)oxamate d'éthyle, 20 ml d'acide acétique et 4,6 g d'acétate d'ammonium. Le mélange réactionnel est ensuite concentré au rotavapor, additionné de 50 ml d'eau et soumis à deux extractions à l'acétate d'éthyle (2x50 ml). L'extrait organique est séché sur sulfate de magnésium, filtré et évaporé au rotavapor. L'huile jaune obtenue (2 g) est purifiée par cristallisation dans 15 ml d'acétonitrile. Après filtration et lavage des cristaux avec 2x10 ml d'acétonitrile et 2x10 ml d'oxyde d'isopropyle on obtient 0,7 g de (5-méthyl-2,3-dioxo-1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-5-yl)acétate d'éthyle sous forme de solide jaune pâle (Spectre de R.M.N.<sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d6,  $\delta$  en ppm) : 0,77 (t, J = 7 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> éthyle); 1,40 (s, 3H : CH<sub>3</sub>); 3,00 (AB limite, 2H : CH<sub>2</sub>); 3,20 (q, J = 7 Hz, 2H : COOCH<sub>2</sub> éthyle); 7,12 et 7,25 (2 t, J = 8 Hz, 2H : H 6 et H 7); 7,43 et 7,50 (2 d, J = 8 Hz, 2H : H 5 et H 8)).

Le N-(1-éthoxycarbonylméthyl-1-méthyl-3-oxo-indane-2-yl)oxamate d'éthyle peut être préparé de la manière suivante : on refroidit à une température voisine de -20°C un mélange de 5,5 g de (2-amino-1-méthyl-3-oxo-indan-1-yl)acétate d'éthyle chlorhydrate et 100 ml de dichlorométhane et on ajoute 2,6 ml de chlorure d'éthylloxalyle, puis lentement une solution de 6,1 ml de triéthylamine dans 20 ml de dichlorométhane en maintenant la température du milieu réactionnel proche de 0°C. A la fin de l'addition on laisse la température du mélange réactionnel remonter vers 20°C. Le mélange est alors filtré et le filtrat est lavé à l'eau distillée (2x80 ml). La solution organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée au rotavapor pour donner 6,2 g de N-(1-éthoxycarbonylméthyl)-1-méthyl-3-oxo-indane-2-yl)oxamate d'éthyle sous forme de d'huile brune (Spectre de R.M.N.<sup>1</sup>H (200 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d6,  $\delta$  en ppm). On observe un mélange d'isomères 50 / 50 : 0,88-1,03 et 1,34 (3 t, J = 7 Hz, respectivement 1,5H - 1,5H et 3H : CH<sub>3</sub> éthyle); 1,21 et 1,65 (2 s, 1,5H chacun : CH<sub>3</sub>); 2,75 et 3,03 (2 AB, respectivement J = 15 Hz et J = 16 Hz, 2H en totalité : CH<sub>2</sub>); 3,78 - 3,92 et 4,32 (3 mts, 4H en totalité : COOCH<sub>2</sub> éthyle); 4,81 et 5,10 (2 d, J = 9 Hz, 1H en totalité : CH); de 7,40 à 7,85 (mt, 4H : H Aromatiques); 8,47 et 9,29 (2 d larges, J = 9 Hz, 1H en totalité : NHCO)).

Le (2-amino-1-méthyl-3-oxo-indan-1-yl)acétate d'éthyle chlorhydrate peut être préparé de la façon suivante : on sature d'acide chlorhydrique gazeux

une solution de 7,32 g de (2-hydroxyimino-1-méthyl-3-oxo-indan-1-yl)acétate d'éthyle chlorhydrate dans 150 ml d'acide acétique et le mélange est ensuite hydrogéné pendant 20 heures sous une pression de 1,8 bar d'hydrogène à une température voisine de 20°C, en présence de 1,4 g de palladium sur  
5 charbon à 10%. Le mélange réactionnel est filtré et concentré au rotavapor. Le résidu d'évaporation est additionné de 50 ml d'acétate d'éthyle et à la solution brune obtenue on ajoute lentement 100 ml d'éther éthylique. Le précipité blanc qui apparaît est filtré, lavé à l'éther éthylique (2x50 ml) et séché. On obtient 5,5 g de (2-amino-1-méthyl-3-oxo-indan-1-yl)acétate  
10 d'éthyle chlorhydrate sous forme de solide blanc cassé fondant vers 172°C avec décomposition (Spectre de R.M.N.<sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, δ en ppm). On observe un mélange d'isomères 60 / 40 : 0,86 - 1,06 (2 t, J = 7 Hz, 3H en totalité : CH<sub>3</sub> éthyle); 1,36 et 1,75 (2 s, 3H en totalité : CH<sub>3</sub>); 2,92 - 3,20 et 3,46 (respectivement AB limite et 2 d (J = 16 Hz), 2H en totalité :  
15 CH<sub>2</sub>); 3,80 et 3,96 (2 mts, 2H en totalité : COOCH<sub>2</sub> éthyle); 4,22 et 4,50 (2 s, 1H en totalité : CH); de 7,40 à 7,90 (mt, 4H : H Aromatiques); 8,94 (mf, 3H en totalité : NH<sub>3</sub><sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>)).

Le (2-hydroxyimino-1-méthyl-3-oxo-indan-1-yl)acétate d'éthyle chlorhydrate peut être préparé selon le procédé décrit dans le brevet US 3703529.

#### 20 EXEMPLE 4

0,39 g de 5-acétamido-8-chloro-1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-2,3-dione en suspension dans 5 ml d'acide chlorhydrique 6N sont portés à reflux pendant 5 heures. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, l'insoluble est filtré, lavé à l'eau puis au méthanol, et repris dans 10 ml d'un  
25 mélange chaud d'eau et de méthanol (50/50 en volumes). Après quelques minutes d'agitation, l'insoluble est filtré et séché sous vide partiel (1 mm Hg; 0,13 kPa) pour conduire à 0,1 g de chlorhydrate de 5-amino-8-chloro-1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-2,3-dione sous forme de solide gris dont le point de fusion est supérieur à 260°C (Spectre de R.M.N.<sup>1</sup>H (250 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, δ en ppm) : 5,15 (s, 1H : CH 9); 7,39 (dd, J = 8 et 2 Hz, 1H : H  
30 7); 7,71 (d, J = 2 Hz, 1H : H 5); 7,75 (d, J = 8 Hz, 1H : H 8); de 8,70 à 9,20 (mf étalé, 3H : NH<sub>3</sub><sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>); de 12,00 à 12,70 (mf étalé, 2H : NHCOCONH).

La 5-acétamido-8-chloro-1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-2,3-dione peut être préparée selon la procédure suivante : à 1,74 g de 5-hydroxyimino-8-chloro-1,4-dihydro-indéno[1,2-b]pyrazine-2,3-dione en suspension dans 35 ml d'acide acétique, on ajoute par petites portions 1 g de zinc en poudre.

5 Le milieu réactionnel est ensuite porté à 90°C pendant 1 heure. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, on ajoute 0,7 ml d'anhydride acétique et on poursuit l'agitation à la même température pendant 48 heures. 50 ml d'eau distillée sont alors additionnés au milieu réactionnel et l'insoluble filtré, lavé à l'acétone et au méthanol pour conduire

10 à 0,9 g de produit attendu sous forme de solide brun dont le point de fusion est supérieur à 260°C (Spectre de R.M.N.<sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, δ en ppm) : 1,94 (s, 3H : COCH<sub>3</sub>); 5,70 (d, J = 8 Hz, 1H : CH 9); 7,20 (dd, J = 8 et 2 Hz, 1H : H 7); 7,33 (d, J = 8 Hz, 1H : H 8); 7,60 (d, J = 2 Hz, 1H : H 5); 8,40 (d, J = 8 Hz, 1H : NHCO); 12,15 et 12,35 (2 mfs, 1H

15 chacun : NHCOCONH).

La 5-hydroxyimino-8-chloro-1,4-dihydro-indéno[1,2-b]pyrazine-2,3-dione peut être préparée de la façon suivante : à 2,75 g de 8-chloro-1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-2,3-dione en solution dans 45 ml de diméthylsulfoxyde, on ajoute par petites portions 1,07 g d'hydrure de sodium à 60%. Dès la fin

20 du dégagement gazeux, 1,39 ml de nitrite d'isoamyle en solution dans 35 ml de diméthylsulfoxyde sont ajoutés au milieu réactionnel en environ 15 minutes. La réaction est poursuivie 1,5 heures à une température voisine de 20°C. Le milieu réactionnel est alors coulé sur 500 ml de glace, puis dilué avec 100 ml de méthanol. Le précipité est filtré et lavé au méthanol pour

25 conduire à 2,44 g de produit attendu sous forme de solide noir utilisé sans purification supplémentaire dans les synthèses ultérieures. (Spectre de R.M.N.<sup>1</sup>H (200 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub> avec ajout de quelques gouttes de CD<sub>3</sub>COOD d<sub>4</sub>, δ en ppm). On observe le mélange des deux isomères Syn et Anti dans les proportions 65/35 : 7,23 (dd, J = 8 et 2 Hz, 1H : H 7); 7,51 et

30 8,01 (2 d, J = 8 Hz, 1H en totalité : H 8); 7,56 et 7,63 (2 d, J = 2 Hz, 1H en totalité : H 5).

#### EXEMPLE 5

A une solution de 1,5 g de chlorhydrate de 7-amino-1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-2,3-dione et de 2,48 ml de triéthylamine dans 20 ml de diméthylformamide, on ajoute 1,92 ml de phénylisocyanate à une température voisine de 20°C. Après une nuit d'agitation à la même

5 température, le précipité formé est filtré, lavé à l'eau et séché sous vide partiel (1 mm Hg; 0,13 kPa) à 40°C pour conduire à 1,4 g de 7-(3-phényluréido)-1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-2,3-dione sous forme de solide verdâtre dont le point de fusion est supérieur à 260°C (Analyse

10 C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>; 4,0 H<sub>2</sub>O % calculé C : 64,66; H : 4,22; N: 16,76; % trouvé C : 64,4; H : 4,5; N: 16,8; Spectre de R.M.N.<sup>1</sup>H (250 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, δ en ppm) : 3,58 (s, 2H : CH<sub>2</sub> 9); 7,00 (t, J = 7,5 Hz, 1H : H Aromatique du phényle en para de l'uréido); 7,30 (t, J = 7,5 Hz, 2H : H Aromatiques du phényle en méta de l'uréido); 7,50 (d, J = 7,5 Hz, 2H : H Aromatiques du phényle en ortho de l'uréido); de 7,20 à 7,60 (mt, 2H : H 5 et H 6); 7,72 (s

15 large, 1H : H 8); 8,80 (s large, 2H : ArNHCONH); 12,00 et 12,28 (2 mfs, 1H chacun : NHCOCONH).

Le chlorhydrate de 7-amino-1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-2,3-dione peut être obtenu de la manière suivante : à 6 g de 7-nitro-1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-2,3-dione en suspension dans 135 ml de méthanol

20 sont ajoutés goutte à goutte 100 ml d'acide chlorhydrique concentré, suivis par 4,27 g de fer en poudre et 27 ml de diméthylformamide. Le milieu réactionnel est agité 1 heure à température ambiante, puis à nouveau traité avec 4,27 g de fer en poudre et 27 ml de diméthylformamide. La réaction est

25 poursuivie 2 heures à 80°C et après refroidissement à une température voisine de 20°C, l'insoluble est filtré, lavé au méthanol et séché pour conduire à 5,1 g de produit attendu sous forme de poudre ocre dont le point de fusion est supérieur à 260°C. (Spectre de R.M.N.<sup>1</sup>H (250 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub> plus quelques gouttes de CD<sub>3</sub>COOD d<sub>4</sub>, δ en ppm) : 3,60 (s, 2H : CH<sub>2</sub> 9); 7,34 (d large, J = 8 Hz, 1H : H 6); 7,47 (s large, 1H : H 8); 7,66 (d, J = 8 Hz,

30 1H : H 5) .

La 7-nitro-1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-2,3-dione peut être préparée selon la procédure suivante : à une solution de 10 g de 1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-2,3-dione dans 170 ml d'acide sulfurique refroidie à -5°C, on ajoute 5,35 g de nitrate de potassium de façon à ce que la

température n'excède pas 0°C. La réaction est poursuivie 3 heures à une température voisine de 20°C. Le milieu réactionnel est alors ajouté à de la glace et le précipité formé filtré, lavé à l'eau et séché pour conduire à 6 g de produit nitré attendu sous forme de poudre orangée dont le point de fusion  
5 est supérieur à 260°C (Spectre de R.M.N.<sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, δ en ppm) : 3,73 (s, 2H : CH<sub>2</sub> 9); 7,71 (d, J = 8 Hz, 1H : H 5); 8,27 (dd, J = 8 et 2,5 Hz, 1H : H 6); 8,33 (s large, 1H : H 8); de 12,10 à 12,70 (mf, 2H : NHCOCONH).

#### EXEMPLE 6

10 A 1 g de 8-chloro-1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-2,3-dione et 0,59 g d'hydrate de l'acide glyoxylique en solution dans 15 ml de diméthylsulfoxyde, on ajoute progressivement 0,94 g d'hydrure de sodium en maintenant le milieu réactionnel à une température voisine de 20°C. Après 18 heures de  
15 réaction à la même température, 5 ml d'acide acétique sont ajoutés au milieu réactionnel et le mélange porté à reflux pendant 4 heures. Après refroidissement, le mélange est filtré et l'insoluble noir lavé à l'eau, au méthanol puis repris dans 15 ml de méthanol et agité pendant une nuit à température ambiante. L'insoluble est filtré, lavé à l'acétone et séché sous vide partiel (1 mm Hg; 0,13 kPa) à 35°C. On obtient ainsi 0,7 g de (E)-5-  
20 carboxyméthylène-8-chloro-1,4-dihydro-indéno[1,2-b]pyrazine-2,3-dione sous forme de solide brun foncé dont le point de fusion est supérieur à 260°C. (Spectre de R.M.N.<sup>1</sup>H (200 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, δ en ppm) : 6,69 (s large, 1H : =CH); 7,15 (d large, J = 8,5 Hz, 1H : H 7); 7,54 (s large, 1H : H 5); 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 1H : H 8); de 11,5 à 13,00 (mf étalé, 2H : OH); 15,90 (mf,  
25 1H : COOH).

#### EXEMPLE 7

Un mélange de 2,27 g de (8-chloro-5-méthyl-2,3-dioxo-1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-5-yl)acétate d'éthyle, 120 ml de dioxane et de 25 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 8N est chauffé à une  
30 température voisine de 80°C pendant 4 heures. Le mélange réactionnel est ensuite évaporé sous pression réduite et le résidu d'évaporation est trituré dans 35 ml d'un mélange eau-éthanol (85/15 en volumes), filtré et lavé à l'eau distillée (2 fois 10 ml). Le produit obtenu est repris dans 68 ml d'une

solution aqueuse 0,1N d'hydroxyde de sodium. L'insoluble est séparé par filtration et le filtrat est neutralisé par addition de 6,8 ml d'une solution aqueuse 1N d'acide chlorhydrique. Le solide obtenu est séparé par filtration, lavé à l'eau distillée (2 fois 5 ml) et séché à l'air. On obtient ainsi 0,41 g  
5 d'acide (8-chloro-5-méthyl-2,3-dioxo-1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-5-yl)acétique sous forme d'un solide ocre fondant au dessus de 300°C [Spectre RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, δ en ppm) : 1,39 (3H, s, CH<sub>3</sub>); 2,93 (2H, m, -CH<sub>2</sub>-CO); 7,19 (1H, dd, J = 8 et 2 Hz, H arom); 7,48 (1H, d, J = 8Hz, H arom); 7,56 (1H, d, J = 2Hz, H arom); 12,18 (1H, s, -NH-); 12,24, s, -NH-);  
10 Analyse % calculé C : 54,83, H : 3,61, Cl : 11,56, N : 9,13, O : 20,87; % trouvé C : 55,2, H : 3,4, Cl : 11,2, N : 9,0, O : 18,6].

Le (8-chloro-5-méthyl-2,3-dioxo-1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-5-yl)acétate d'éthyle peut être préparé de la même façon que celle décrite à l'exemple 3 pour la préparation du (5-méthyl-2,3-dioxo-1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-5-yl)acétate d'éthyle mais à partir de 21,5 g de N-(5-chloro-1-éthoxycarbonylméthyl-1-méthyl-3-oxo-indane-2-yl)oxamate d'éthyle  
15 et de 43,6 g d'acétate d'ammonium dans 400 ml d'acide acétique. L'huile brute obtenue (32 g) est triturée dans 50 ml d'oxyde de diéthyle. On obtient ainsi après filtration du solide obtenu et lavage par 2 fois 10 ml d'oxyde de diéthyle 10 g de (8-chloro-5-méthyl-2,3-dioxo-1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-5-yl)acétate d'éthyle sous forme d'un solide jaune utilisé tel quel  
20 dans les synthèses ultérieures.

Le N-(5-chloro-1-éthoxycarbonylméthyl-1-méthyl-3-oxo-indane-2-yl)oxamate d'éthyle peut être préparé de la même façon que celle décrite à l'exemple 3 pour la préparation du N-(1-éthoxycarbonylméthyl-1-méthyl-3-oxo-indane-2-yl)oxamate d'éthyle mais à partir de 18 g de (2-amino-5-chloro-1-méthyl-3-oxo-indan-1-yl)acétate d'éthyle chlorhydrate, de 7,6 ml de chlorure d'éthylloxalyle et de 17,5 ml de triéthylamine dans 200 ml de dichlorométhane. On obtient ainsi 20 g de N-(5-chloro-1-éthoxycarbonylméthyl-1-méthyl-3-oxo-indane-2-yl)oxamate d'éthyle sous  
30 forme d'une huile brune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Le (2-amino-5-chloro-1-méthyl-3-oxo-indan-1-yl)acétate d'éthyle chlorhydrate peut être préparé de la même façon que celle décrite à l'exemple 3 pour la



préparation du (2-amino-1-méthyl-3-oxo-indan-1-yl)acétate d'éthyle chlorhydrate mais à partir de 20 g de (5-chloro-2-hydroxyimino-1-méthyl-3-oxo-indan-1-yl)acétate d'éthyle chlorhydrate dans 450 ml d'acide acétique saturée par de l'acide chlorhydrique gaz et en présence de 4 g de palladium sur charbon à 10%. On obtient ainsi après battage dans 200 ml d'oxyde de diéthyle 18,4 g de (2-amino-5-chloro-1-méthyl-3-oxo-indan-1-yl)acétate d'éthyle chlorhydrate sous forme d'un solide blanc-vert pâle fondant à 134°C.

Le (5-chloro-2-hydroxyimino-1-méthyl-3-oxo-indan-1-yl)acétate d'éthyle chlorhydrate peut être préparé de la façon suivante : à une solution de 40 g de (5-chloro-1-méthyl-3-oxo-indan-1-yl)acétate d'éthyle dans 150 ml d'éther éthylique et 55 ml d'une solution 5,5 N d'éther chlorhydrique refroidie à une température voisine de 10°C, on ajoute 26,7 ml de nitrite de tert-butyle. Le mélange réactionnel est agité 2 heures à une température voisine de 25°C puis concentré à sec sous pression réduite. Le résidu huileux obtenu est repris dans 30 ml d'acétate d'éthyle et évaporé à sec sous pression réduite. Cette dernière opération est réalisée 5 fois afin d'éliminer l'excès de nitrite de tert-butyle par distillation azéotropique. On obtient ainsi 43,7 g de (5-chloro-2-hydroxyimino-1-méthyl-3-oxo-indan-1-yl)acétate d'éthyle chlorhydrate sous forme d'un solide jaune pâle fondant à 144°C.

Le (5-chloro-1-méthyl-3-oxo-indan-1-yl)acétate d'éthyle peut être préparé de la façon suivante : à un mélange de 40 g d'acide (5-chloro-1-méthyl-3-oxo-indan-1-yl)acétique et de 0,5 ml de N,N-diméthylformamide dans 400 ml de dichlorométhane on ajoute lentement 15 ml de dichlorure d'oxalyle. Après 3 heures à une température voisine de 25°C on ajoute lentement 60 ml d'éthanol. Le mélange réactionnel est laissé 12 heures sous agitation puis est lavé par 2 fois 50 ml d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, 50 ml d'eau distillée et 100 ml d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séché sur sulfate de magnésium et concentré à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 41 g de (5-chloro-1-méthyl-3-oxo-indan-1-yl)acétate d'éthyle sous forme d'une huile brune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

L'acide (5-chloro-1-méthyl-3-oxo-indan-1-yl)acétique peut être préparé de la façon suivante : un mélange de 74 g d'acide 3-(4-chlorophényl)-3-

méthylglutarique dans 300 ml d'acide sulfurique concentré est chauffé au reflux pendant 24 heures. Après retour à une température voisine de 25°C, le milieu réactionnel est versé lentement sur 1 litre d'eau glacée puis est extrait par 3 fois 500 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont  
5 lavées par 3 fois 500 ml d'eau, 500ml d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées à sec sous pression réduite. L'huile brute (60 g) est triturée dans 50 ml d'éther éthylique. Le solide obtenu est séparé par filtration, lavé par 20 ml d'éther éthylique et séché à l'air. On obtient ainsi 48 g d'acide (5-chloro-1-méthyl-3-  
10 oxo-indan-1-yl)acétique sous forme d'un solide crème fondant à 119°C.

L'acide 3-(4-chlorophényl)-3-méthyl-glutarique peut être préparé de la façon suivante : une solution de 110 g de 2,4-dicyano-3-méthyl-3-(4-chlorophényl)glutarimide dans un mélange constitué de 470 ml d'eau, 470 ml d'acide sulfurique concentré et de 300 ml d'acide acétique est chauffée au  
15 reflux pendant 42 heures. Après retour à une température voisine de 25°C, le milieu réactionnel est versé sur 2 litres d'eau glacée. Le précipité formé est séparé par filtration, lavé par 2 fois 50 ml d'eau distillée et séché à l'air. On obtient ainsi 76,3 g d'acide 3-(4-chlorophényl)-3-méthylpentanedioïque sous forme d'un solide crème fondant à 128°C.

20 Le 2,4-dicyano-3-méthyl-3-(4-chlorophényl)glutarimide peut être préparé de la façon suivante : à une solution d'éthylate de sodium éthanolique obtenue par addition de 10,2 g de sodium dans 400 ml d'éthanol on ajoute lentement, à une température voisine de 5°C, 37 g de cyanoacétamide. Après 15 minutes on ajoute à la suspension obtenue une solution de 110 g de 2-  
25 cyano-3-(4-chlorophényl)-2-butène-oate d'éthyle dans 300 ml d'éthanol. Le mélange réactionnel est agité pendant 4 heures à une température voisine de 25°C puis est versé sur 500 ml d'eau distillée. Le milieu réactionnel est refroidi à une température voisine de 5°C puis acidifié par addition de 85 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique concentré. Le précipité est  
30 séparé par filtration, lavé par 2 fois 50 ml d'eau et séché à l'air. On obtient ainsi 112 g de 2,4-dicyano-3-méthyl-3-(4-chlorophényl)-glutarimide sous forme d'un solide jaune fondant à 258°C.

Le 2-cyano-3-(4-chlorophényl)-2-butène-oate d'éthyle peut être préparé de la façon suivante : un mélange de 130 ml de 4-chloroacétophénone, de 107 ml de cyanoacétate d'éthyle, de 15,4 g d'acétate d'ammonium et de 48 ml d'acide acétique dans 200 ml de toluène est chauffé au reflux pendant  
5 12 heures en éliminant l'eau formée au cours de la réaction par distillation azéotropique. Après retour à une température voisine de 25°C, le mélange réactionnel est dilué par 100 ml de toluène, lavé par 2 fois 100 ml d'eau distillée et par 100 ml d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séché sur sulfate de magnésium et concentré à sec sous pression réduite.  
10 L'huile brute obtenue est distillée sous pression réduite (pression voisine de 30 mm de Hg) et on collecte la fraction distillant entre 140 et 180°C. On obtient ainsi 110 g de 2-cyano-3-(4-chlorophényl)-2-butène-oate d'éthyle sous forme d'une huile jaune épaisse utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

#### 15 EXEMPLE 8

On procède comme à l'exemple 3, mais à partir de 1,2 g de (+) (5-méthyl-2,3-dioxo-1,4-dihydro-1H-indéno[1,2-b]pyrazine-5-yl)acétate d'éthyle, 70 ml de dioxane et 15 ml d'acide chlorhydrique 8N. L'acide obtenu (0,64 g) est purifié par solubilisation dans 40 ml d'eau distillée et 0,2 g  
20 d'hydrogénocarbonate de sodium, lavage de cette solution avec 15 ml d'acétate d'éthyle et acidification de la phase aqueuse avec 2,5 ml d'acide chlorhydrique 1N. Après addition de 12 g de chlorure de sodium, le précipité formé est filtré, lavé avec 5 ml d'eau distillée, puis 10 ml d'éther isopropylique et séché à 60°C sous vide (1 mmHg; 0,13 kPa). L'acide ainsi purifié (0,27 g)  
25 est transformé en sel de sodium par mise en solution dans 10 ml de soude 0,1N, filtration et lyophilisation. On obtient 0,28 g de (+) acide (5-méthyl-2,3-dioxo-1,4-dihydro-1H-indéno[1,2-b]pyrazine-5-yl)acétique sous forme de sel de sodium fondant au-dessus de 260°C (Analyse % calculé C : 57,15, H : 3,77, N : 9,52, Na : 7,81, O : 21,75, % trouvé C : 57,1, N : 9,0;  $\alpha_D^{20} = +24,1$   
30 (eau; c = 0,5%)).

En procédant comme précédemment mais à partir de 1,2 g de (-) (5-méthyl-2,3-dioxo-1,4-dihydro-1H-indéno[1,2-b]pyrazine-5-yl)acétate d'éthyle, 70 ml de dioxane et 15 ml d'acide chlorhydrique 8N, on obtient 0,27 g de (-) acide

(5-méthyl-2,3-dioxo-1,4-dihydro-1H-indéno[1,2-b]pyrazine-5-yl)acétique sous forme de sel de sodium fondant au-dessus de 260°C (Analyse % calculé C : 57,15, H : 3,77, N : 9,52, Na : 7,81, O : 21,75, % trouvé C : 57,2, H : 3,8, N : 9,1;  $\alpha_D^{20} = -23,6$  (eau; c = 0,5%)).

- 5 Le (+) (5-méthyl-2,3-dioxo-1,4-dihydro-1H-indéno[1,2-b]pyrazine-5-yl)acétate d'éthyle et le (-) (5-méthyl-2,3-dioxo-1,4-dihydro-1H-indéno[1,2-b]pyrazine-5-yl)acétate d'éthyle sont préparés par chromatographie du produit racémique sur colonne chirale CHIRACEL OD DAICEL (250 mm de longueur et 60 mm de diamètre) en utilisant comme éluant un mélange éthanol-heptane (70-30 en volumes) avec un débit de 80 ml/min. A partir de 3x1,1 g de (+/-) (5-méthyl-2,3-dioxo-1,4-dihydro-1H-indéno[1,2-b]pyrazine-5-yl)acétate d'éthyle on obtient 1,57 g de (+) (5-méthyl-2,3-dioxo-1,4-dihydro-1H-indéno[1,2-b]pyrazine-5-yl)acétate d'éthyle sous forme de solide jaune ( $\alpha_D^{20} = +51,2$  (méthanol; c = 0,5%)) et 1,52 g de (-) (5-méthyl-2,3-dioxo-1,4-dihydro-1H-indéno[1,2-b]pyrazine-5-yl)acétate d'éthyle sous forme de solide jaune ( $\alpha_D^{20} = +24,1$  (eau; c = 0,5%)).

#### EXEMPLE 9

- En procédant comme à l'exemple 8 mais à partir du (+) (8-chloro-5-méthyl-2,3-dioxo-1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-5-yl)acétate d'éthyle on obtient le (+) acide (8-chloro-5-méthyl-2,3-dioxo-1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-5-yl)acétique et en partant du (-) (8-chloro-5-méthyl-2,3-dioxo-1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-5-yl)acétate d'éthyle on obtient le (-) acide (8-chloro-5-méthyl-2,3-dioxo-1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-5-yl)acétique.

- 25 Le (+) (8-chloro-5-méthyl-2,3-dioxo-1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-5-yl)acétate d'éthyle et le (-) (8-chloro-5-méthyl-2,3-dioxo-1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-5-yl)acétate d'éthyle sont préparés comme décrit à l'exemple 8 à partir du mélange (+/-) (8-chloro-5-méthyl-2,3-dioxo-1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-5-yl)acétate d'éthyle.

- 30 Les médicaments selon l'invention sont constitués par un composé de formule (I) ou un sel d'un tel composé, à l'état pur ou sous forme d'une

composition dans laquelle il est associé à tout autre produit pharmaceutiquement compatible, pouvant être inerte ou physiologiquement actif. Les médicaments selon l'invention peuvent être employés par voie orale, parentérale, rectale ou topique.

- 5 Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou des granulés. Dans ces compositions, le principe actif selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants inertes, tels que amidon, cellulose, saccharose, lactose ou silice, sous courant d'argon. Ces compositions
- 10 peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un ou plusieurs lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le talc, un colorant, un enrobage (dragées) ou un vernis.

- 15 Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops et des élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes tels que l'eau, l'éthanol, le glycérol, les huiles végétales ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants, épaississants, aromatisants ou stabilisants.

- 20 Les compositions stériles pour administration parentérale, peuvent être de préférence des solutions aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle
- 25 ou d'autres solvants organiques convenables. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptique, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par
- 30 chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales qui contiennent, outre le produit actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylèneglycols.

- 5 En thérapeutique humaine, les composés selon l'invention sont particulièrement utiles pour le traitement et/ou la prévention des conditions qui requièrent l'administration d'un antagoniste du récepteur AMPA ou d'un antagoniste du récepteur NMDA. Ces composés sont notamment utiles pour traiter ou
- 10 prévenir toutes les ischémies et en particulier l'ischémie cérébrale, les effets dus à une anoxie, l'évolution de maladies neurodégénératives, de la chorée d'HUNTINGTON, de la maladie d'ALZHEIMER, de la sclérose latérale amyotrophique, de l'atrophie olivo-pontocérébelleuse et de la maladie de PARKINSON, vis-à-vis des manifestations épileptogènes et/ou convulsives, pour
- 15 le traitement des traumatismes cérébraux et spinaux, des traumatismes liés à la dégénérescence de l'oreille interne ou de la rétine, de l'anxiété, de la dépression, de la schizophrénie, du syndrome de TOURETTE, de l'encéphalopathie hépatique, en tant qu'analgésiques, antiinflammatoires, antianorexiques, antimigraineux, antiémétiques et pour traiter les empoisonnements par
- 20 des neurotoxines ou d'autres substances agonistes du récepteur NMDA, ainsi que les troubles neurologiques associés aux maladies virales telles que le sida, la rage, la rougeole et le tétanos. Ces composés sont aussi utiles pour la prévention des symptômes d'abstinence aux drogues et à l'alcool et de l'inhibition de l'accoutumance et de la dépendance aux opiacés ainsi que
- 25 pour le traitement des déficits liés à des anomalies mitochondriales tels que la myopathie mitochondriale, le syndrome de Leber, l'encéphalopathies de Wernicke, le syndrome de Rett, l'homocystéinémie, l'hyperprolinémie, l'hydroxybutirique-aminoacidurie, l'encéphalopathie saturnine (intoxication chronique au plomb) et la déficience en sulfite oxydase.

- 30 Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la voie d'administration utilisée; elles sont généralement comprises entre 10 mg et 100 mg par jour par voie orale pour un adulte avec des doses unitaires allant de 5 mg à 50 mg de substance active.

D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à traiter.

Les exemples suivants illustrent des compositions selon l'invention :

5 EXEMPLE A

On prépare, selon la technique habituelle, des gélules dosées à 50 mg de produit actif ayant la composition suivante :

	- Composé de formule (I).....	50 mg
	- Cellulose.....	18 mg
10	- Lactose.....	55 mg
	- Silice colloïdale.....	1 mg
	- Carboxyméthylamidon sodique.....	10 mg
	- Talc.....	10 mg
	- Stéarate de magnésium.....	1 mg

15 EXEMPLE B

On prépare selon la technique habituelle des comprimés dosés à 50 mg de produit actif ayant la composition suivante :

	- Composé de formule (I).....	50 mg
	- Lactose.....	104 mg
20	- Cellulose.....	40 mg
	- Polyvidone.....	10 mg
	- Carboxyméthylamidon sodique.....	22 mg
	- Talc.....	10 mg
	- Stéarate de magnésium.....	2 mg
25	- Silice colloïdale.....	2 mg
	- Mélange d'hydroxyméthylcellulose, glycérine, oxyde de titane (72-3,5-24,5) q.s.p. 1 comprimé pelliculé terminé à	245 mg

**EXEMPLE C**

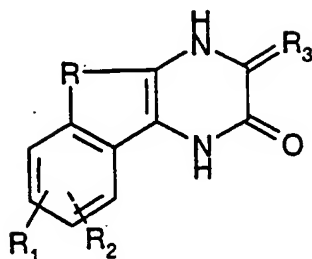
On prépare une solution injectable contenant 10 mg de produit actif ayant la composition suivante :

	- Composé de formule (I).....	10 mg
5	- Acide benzoïque.....	80 mg
	- Alcool benzylique.....	0,06 ml
	- Benzoate de sodium.....	80 mg
	- Ethanol à 95 %.....	0,4 ml
	- Hydroxyde de sodium.....	24 mg
10	- Propylène glycol.....	1,6 ml
	- Eau.....q.s.p.	4 ml



## REVENDICATIONS

1 - Composés de formule :



(I)

dans laquelle

- 5 - R représente un radical N-alk, C(R<sub>4</sub>)R<sub>5</sub>, CH-R<sub>6</sub> ou C=R<sub>7</sub>,
- R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, identiques ou différents, représentent des atomes d'hydrogène ou d'halogène ou des radicaux alkyle, alcoxy, amino, -N=CH-N(alk)alk', nitro, cyano, phényle, imidazolyle, SO<sub>3</sub>H, hydroxy, polyfluoroalcoxy, carboxy, alcoxycarbonyle, -NH-CO-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, -N(alk)-CO-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>,  
 10 -N(alk-Ar)-CO-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, -NH-CS-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, -N(alk)-CS-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>,  
 -NH-CO-R<sub>11</sub>, -NH-CS-R<sub>24</sub>, -NH-C(=NR<sub>27</sub>)-NR<sub>10</sub>R<sub>12</sub>,  
 -N(alk)-C(=NR<sub>27</sub>)-NR<sub>10</sub>R<sub>12</sub>, -CO-NR<sub>10</sub>R<sub>12</sub>, -NH-SO<sub>2</sub>-NR<sub>10</sub>R<sub>12</sub>,  
 -N(alk)-SO<sub>2</sub>-NR<sub>10</sub>R<sub>12</sub>, -NH-SO<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, -NH-SO<sub>2</sub>-alk, -NR<sub>10</sub>R<sub>13</sub>,  
 -S(O)<sub>m</sub>-alk-Ar, -SO<sub>2</sub>-NR<sub>10</sub>R<sub>12</sub> ou 2-oxo-1-imidazolidinyle dont la position -3  
 15 est éventuellement substituée par un radical alkyle ou 2-oxo-1-perhydropyrimidinyle dont la position -3 est éventuellement substituée par un radical alkyle,
- R<sub>3</sub> représente un atome d'oxygène ou un radical NOH, NOalk, NOalkAr,
- R<sub>4</sub> représente un radical alkyle, -alk-Het ou phénylalkyle dont le noyau  
 20 phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, -alk-NH<sub>2</sub>, -COOR<sub>10</sub> et -alk-COOR<sub>10</sub>,
- R<sub>5</sub> représente un radical alkyle (1-11C en chaîne droite ou ramifiée),  
 -alk-Het, -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -NH-CHO, -NH-COOR<sub>17</sub>, -NH-SO<sub>2</sub>R<sub>24</sub>, -COOR<sub>10</sub>,  
 25 -alk-COOR<sub>10</sub>, -alk-CONR<sub>10</sub>R<sub>18</sub>, -alk-NR<sub>10</sub>R<sub>18</sub>, -alk-OH, -alk-CN,

- phénylalkyle dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, -alk-NH<sub>2</sub>, -COOR<sub>10</sub> et -alk-COOR<sub>10</sub>, -NH-CO-Ar dont Ar est éventuellement substitué par un ou
- 5 plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, -alk-NH<sub>2</sub>, -COOR<sub>10</sub> et -alk-COOR<sub>10</sub>, -NH-CO-Het, -NH-CO-alk-Het, -NH-CO-alk-COOR<sub>10</sub>, -NH-CO-alk-NR<sub>10</sub>R<sub>18</sub>, -NH-CO-alk-Ar dont Ar est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les
- 10 radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, -alk-NH<sub>2</sub>, -COOR<sub>10</sub> et -alk-COOR<sub>10</sub>, pyrrolyl-1 éventuellement substitué par un radical -COOR<sub>10</sub>, -NH-CO-NH-alk-Ar dont Ar est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, -alk-NH<sub>2</sub>, -COOR<sub>10</sub> et -alk-COOR<sub>10</sub>,
- 15 -NH-CO-NH-Het, -NH-CO-NH-alk-Het, -NH-CO-NH-Ar dont Ar est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, -alk-NH<sub>2</sub>, -COOR<sub>10</sub> et -alk-COOR<sub>10</sub>, -NH-COalk, -NH-COalkyle, -NH-CO-NH-alk ou -NH-CO-NH<sub>2</sub>,
- 20 ou bien R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont rattachés un radical cycloalkyle,
- R<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy, alkyle (1-11C en chaîne droite ou ramifiée), -alk-OH, -NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>, -alk-NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>, -alk-Het, -NH-CHO, -COOalk, -alk-COOR<sub>10</sub>, -alk-CO-NR<sub>10</sub>R<sub>18</sub>, phénylalkyle dont le
- 25 noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, -alk-NH<sub>2</sub>, -COOR<sub>10</sub> et -alk-COOR<sub>10</sub>, -R<sub>16</sub>-COOR<sub>10</sub>, -CO-COOR<sub>10</sub> ou pyrrolyl-1 éventuellement substitué par un radical -COOR<sub>10</sub>,
- 30 - R<sub>7</sub> représente un atome d'oxygène ou un radical NOH, NO-alk-COOR<sub>10</sub>, NO-alk, CHR<sub>19</sub>, NR<sub>10</sub>, C(COOR<sub>10</sub>)R<sub>20</sub> ou C(CONR<sub>10</sub>R<sub>21</sub>)R<sub>20</sub>,
- R<sub>8</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, -alk-COOR<sub>10</sub>, -alk-NR<sub>10</sub>R<sub>21</sub>, -alk-Het ou phénylalkyle dont le noyau phényle est éventuel-

lement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, -alk-NH<sub>2</sub>, -COOR<sub>10</sub> et -alk-COOR<sub>10</sub>,

- R<sub>9</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- 5 - R<sub>10</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
  - R<sub>11</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle (1-9C en chaîne droite ou ramifiée), alcoxy, -alk-COOR<sub>10</sub>, -alk-Het, -alk-NR<sub>12</sub>R<sub>10</sub>, phénylalkyle dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux
  - 10 alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, -alk-NH<sub>2</sub>, carboxy, alcoxycarbonyle, cyano et -alk-COOR<sub>10</sub>, phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, -alk-NH<sub>2</sub>, carboxy, alcoxycarbonyle, cyano et -alk-COOR<sub>10</sub> ou -Het
- 15 - R<sub>12</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
  - R<sub>13</sub> représente un radical alkyle, Het ou alcoxycarbonyle,
  - R<sub>14</sub> et R<sub>15</sub>, identiques ou différents représentent chacun un radical alkyle ou bien R<sub>14</sub> représente un atome d'hydrogène et R<sub>15</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, -COR<sub>22</sub>, -CSR<sub>23</sub> ou -SO<sub>2</sub>R<sub>24</sub>.
- 20 - R<sub>16</sub> représente une chaîne -CHOH- ou -CH(OH)alk(1-5C)-,
  - R<sub>17</sub> représente un radical alkyle ou phénylalkyle,
  - R<sub>18</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
  - R<sub>19</sub> représente un radical hydroxy, alkyle, -alk-Het, -NR<sub>25</sub>R<sub>26</sub>, -alk-COOR<sub>10</sub>, -Het, phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs
  - 25 substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, -alk-NH<sub>2</sub>, -COOR<sub>10</sub>, cyano et -alk-COOR<sub>10</sub> ou phénylalkyle dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux

- alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, -alk-NH<sub>2</sub>, -COOR<sub>10</sub>, cyano et -alk-COOR<sub>10</sub>,
- R<sub>20</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
  - R<sub>21</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
  - 5 - R<sub>22</sub> représente un radical alkyle, cycloalkyle, -COOalk, -alk-COOR<sub>10</sub>, phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, -alk-NH<sub>2</sub>, -COOR<sub>10</sub>, cyano et -alk-COOR<sub>10</sub>, phénylalkyle dont le  
10 noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, -alk-NH<sub>2</sub>, -COOR<sub>10</sub>, cyano et -alk-COOR<sub>10</sub>, -alk-NR<sub>10</sub>R<sub>12</sub>, -NH-Ar dont Ar est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants  
15 choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, -alk-NH<sub>2</sub>, -COOR<sub>10</sub>, cyano et -alk-COOR<sub>10</sub>, -Het, -alk-Het, -OR<sub>17</sub>, -NH-alk-Ar dont Ar est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, -alk-NH<sub>2</sub>, -COOR<sub>10</sub>, cyano et -alk-COOR<sub>10</sub>, -NH-alk-Het, -NH-alk, -NH<sub>2</sub> ou -NH-Het,
  - R<sub>23</sub> représente un radical -NH-alk, -NH-Ar, -NH-Het ou -NH<sub>2</sub>,
  - 20 - R<sub>24</sub> représente un radical alkyle ou phényle,
  - R<sub>25</sub> et R<sub>26</sub>, identiques ou différents, représentent chacun un radical alkyle ou cycloalkyle,
  - R<sub>27</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
  - alk représente un radical alkyle ou alkylène,
  - 25 - alk' représente un radical alkyle,
  - m est égal à 0, 1 ou 2,
  - Ar représente un radical phényle,

- Het représente un hétérocycle mono ou polycyclique saturé ou insaturé contenant 1 à 9 atomes de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes (O, S, N) éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, phényle ou phénylalkyle,

- 5 étant entendu que lorsque  $R_1$  et  $R_2$  représentent des atomes d'hydrogène et  $R_3$  représente un atome d'oxygène, R n'est pas un radical (a)  $C=R_7$  dans lequel  $R_7$  représente un atome d'oxygène ou un radical NOH, (b)  $CH-R_6$  pour lequel  $R_6$  représente un radical hydroxy,

- 10 étant entendu que les radicaux et portions alkyle, alkylène et alcoxy contiennent 1 à 6 atomes de carbone et sont en chaîne droite ou ramifiée, les radicaux et portions acyle contiennent 2 à 4 atomes de carbone et les radicaux cycloalkyle contiennent 3 à 6 atomes de carbone,

- 15 ainsi que les isomères des composés pour lesquels R représente un radical  $C=R_7$  pour lequel  $R_7$  représente un radical NO-alk,  $C(COOR_{10})R_{20}$  ou  $C(CONR_{10}R_{21})R_{20}$  ou  $CHR_{19}$  et/ou  $R_3$  représente un radical NOH, NOalk ou NOalkAr, les formes tautomères des composés pour lesquels R représente un radical  $CH-R_6$  et  $R_6$  représente un radical  $-CO-COOR_{10}$  et les énantiomères et diastéréoisomères des composés pour lesquels R représente un radical  $C(R_4)R_5$  ou  $CH-R_6$ ,

- 20 ainsi que leurs sels.

- 2 - Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels Het est choisi parmi les cycles pyrrolyle, pyridyle, pyrimidinyle, imidazolyle, thiazolyle, oxazolinyle, thiazolinyle, pyrazinyle, tétrazolyle, triazolyle, pyrrolidinyle, pipérazinyle, pipéridinyle, thiénylène, furylène, azétidinyle, imidazolinyle tous ces  
25 hétérocycle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alkyle, phényle ou phénylalkyle.

3 - Composés de formule (I) selon les revendications 1 ou 2 pour lesquels les radicaux polyfluoroalcoxy préférés sont les radicaux trifluorométhoxy.

- 30 4 - Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels soit R représente un radical  $CH-R_6$  dans lequel  $R_6$  représente un atome d'hydrogène ou un radical  $-NR_{14}R_{15}$ , soit R représente un radical  $C=R_7$

dans lequel R<sub>7</sub> représente un radical CH-R<sub>19</sub> et R<sub>19</sub> représente un radical -alk-COOR<sub>10</sub>, soit R représente un radical C(R<sub>4</sub>)R<sub>5</sub> dans lequel R<sub>4</sub> représente un radical alkyle et R<sub>5</sub> représente un radical -alk-COOR<sub>10</sub>, R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical  
 5 -NH-CO-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> et R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène.

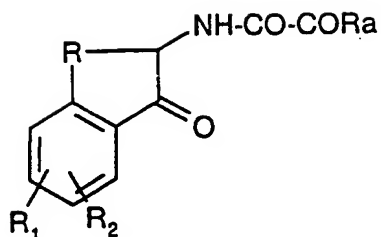
5 - Composés de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 4 pour lesquels le substituant R<sub>1</sub> est en position -7 ou -8.

6 - Les composés suivants :

- 1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-2,3-dione,
  - 10 - 8-chloro-1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-2,3-dione,
  - acide (5-méthyl-2,3-dioxo-1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-5-yl)acétique,
  - 5-amino-8-chloro-1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-2,3-dione,
  - 7-(3-phényluréido)-1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-2,3-dione,
  - 15 - (E)-5-carboxyméthylène-8-chloro-1,4-dihydro-indéno[1,2-b]pyrazine-2,3-dione,
  - acide (8-chloro-5-méthyl-2,3-dioxo-1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-5-yl)acétique,
  - (+) acide (5-méthyl-2,3-dioxo-1,4-dihydro-1H-indéno[1,2-b]pyrazine-5-yl)acétique,
  - 20 - (-) acide (5-méthyl-2,3-dioxo-1,4-dihydro-1H-indéno[1,2-b]pyrazine-5-yl)acétique,
  - (+) acide (8-chloro-5-méthyl-2,3-dioxo-1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-5-yl)acétique,
  - 25 - (-) acide (8-chloro-5-méthyl-2,3-dioxo-1,4-dihydro-5H-indéno[1,2-b]pyrazine-5-yl)acétique
- et leurs sels.

7 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical N-alk, C(R<sub>4</sub>)R<sub>5</sub> ou  
 30 CH-R<sub>6</sub>, R<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène et R<sub>3</sub> représente un atome d'oxygène caractérisé en ce que l'on cyclise en présence d'acétate d'ammonium un dérivé de formule :

63



(II)

5 dans laquelle R représente un radical N-alk, C(R<sub>4</sub>)R<sub>5</sub> ou CH-R<sub>6</sub> dans lequel R<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ont les mêmes significations que dans la revendication 1 et Ra représente un radical alcoxy, isole le produit et le transforme éventuellement en sel.

8 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical N-alk ou CH-R<sub>6</sub> dans lequel R<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène et R<sub>3</sub> représente un radical NOH, NOalk ou NOalkAr caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de  
10 formule (I) correspondant pour lequel R<sub>3</sub> représente un atome d'oxygène sur un dérivé H<sub>2</sub>NORb dans lequel Rb représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou -alkAr dans lesquels alk et Ar ont les mêmes significations que dans la revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel.

15 9 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical C=R<sub>7</sub> dans lequel R<sub>7</sub> représente un atome d'oxygène caractérisé en ce que l'on hydrolyse un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical C=R<sub>7</sub> et R<sub>7</sub> représente un radical NOH, isole le produit et le transforme  
20 éventuellement en sel.

10 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical C=R<sub>7</sub> et R<sub>7</sub> représente un radical NOH caractérisé en ce que l'on fait réagir un nitrite d'alkyle sur un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical  
25 CH-R<sub>6</sub> et R<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène, isole le produit et le transforme éventuellement en sel.

11 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical C=R<sub>7</sub> et R<sub>7</sub> représente

un radical NO-alk-COOR<sub>10</sub> ou NO-alk caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical C=R<sub>7</sub> et R<sub>7</sub> représente un radical NOH sur un halogénure Hal-R<sub>c</sub> pour lequel Hal représente un atome d'halogène et R<sub>c</sub> représente un radical alkyle ou  
5 -alk-COOR<sub>10</sub>, alk et R<sub>10</sub> ayant les mêmes significations que dans la revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel.

12 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical C=R<sub>7</sub> et R<sub>7</sub> représente un radical CHR<sub>19</sub> dans lequel R<sub>19</sub> représente un radical hydroxy caractérisé  
10 en ce que l'on hydrolyse un composé de formule (I) correspondant pour lequel R<sub>19</sub> représente un radical -NR<sub>25</sub>R<sub>26</sub>, isole le produit et le transforme éventuellement en sel.

13 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical C=R<sub>7</sub> et R<sub>7</sub> représente un radical CHR<sub>19</sub> dans lequel R<sub>19</sub> représente un radical -NR<sub>25</sub>R<sub>26</sub>  
15 caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical -CH-R<sub>6</sub> et R<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène sur un dérivé HC(R<sub>d</sub>)(R<sub>e</sub>)R<sub>f</sub> dans laquelle soit R<sub>d</sub> et R<sub>f</sub>, identiques ou différents, représentent chacun un radical -NR<sub>25</sub>R<sub>26</sub> dans  
20 lequel R<sub>25</sub> et R<sub>26</sub> ont les mêmes significations que dans la revendication 1 et R<sub>e</sub> représente un radical alcoxy, soit R<sub>d</sub>, R<sub>e</sub> et R<sub>f</sub>, identiques, représentent chacun un radical -NR<sub>25</sub>R<sub>26</sub> dans lequel R<sub>25</sub> et R<sub>26</sub> ont les mêmes significations que dans la revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel.

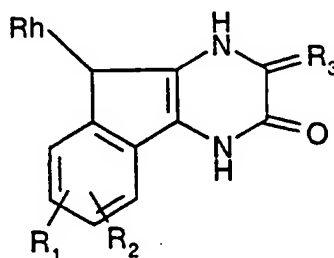
25 14 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical C=R<sub>7</sub>, R<sub>7</sub> représente un radical CHR<sub>19</sub> et R<sub>19</sub> représente un radical alkyle, phényle éventuellement substitué, -alk-Het, phénylalkyle dont le noyau phényle est éventuellement substitué, -Het ou -alk-COOR<sub>10</sub> caractérisé en ce que l'on  
30 fait réagir un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical CH-R<sub>6</sub> et R<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène sur un aldéhyde de formule OHC-R<sub>g</sub> dans laquelle R<sub>g</sub> représente un radical alkyle, phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les



atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, -alk-NH<sub>2</sub>, -COOR<sub>10</sub>, cyano et -alk-COOR<sub>10</sub>, -alk-Het, phénylalkyle dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, -alk-NH<sub>2</sub>, -COOR<sub>10</sub>, cyano et -alk-COOR<sub>10</sub>, -Het ou -alk-COOR<sub>10</sub> dans lesquels alk, Het et R<sub>10</sub> ont les mêmes significations que dans la revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel.

15 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical C=R<sub>7</sub>, R<sub>7</sub> représente un radical NR<sub>10</sub> caractérisé en ce que l'on fait réagir le trifluoroacétate d'éthyle sur un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical CH-R<sub>6</sub>, R<sub>6</sub> représente un radical -NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>, R<sub>14</sub> représente un atome d'hydrogène et R<sub>15</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, isole le produit et le transforme éventuellement en sel.

16 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical C=R<sub>7</sub> et R<sub>7</sub> représente un radical C(COOR<sub>10</sub>)R<sub>20</sub> caractérisé en ce que l'on déshydrate un dérivé de formule :



(IV)

dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ont les mêmes significations que dans la revendication 1 et Rh représente un radical -C(R<sub>20</sub>)(OH)-COOR<sub>10</sub> dans lequel R<sub>20</sub> et R<sub>10</sub> ont les mêmes significations que dans la revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel.

17 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical C=R<sub>7</sub> et R<sub>7</sub> représente un radical C(CONR<sub>10</sub>R<sub>21</sub>)R<sub>20</sub> caractérisé en ce que l'on fait réagir un

composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical  $C=R_7$  et  $R_7$  représente un radical  $C(COOR_{10})R_{20}$  sur une amine  $HNR_{10}R_{21}$  dans laquelle  $R_{10}$  et  $R_{21}$  ont les mêmes significations que dans la revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel.

- 5 18 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical  $C(R_4)R_5$ ,  $R_4$  représente un radical alkyle, -alk-Het ou phénylalkyle dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, -alk-NH<sub>2</sub>, -COOR<sub>10</sub> et -alk-COOR<sub>10</sub> et  $R_5$  est identique à  $R_4$
- 10 caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical CH- $R_6$  et  $R_6$  représente un atome d'hydrogène sur un halogénure de formule Hal- $R_i$  dans laquelle  $R_i$  représente un radical alkyle, -alk-Het ou phénylalkyle dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, -alk-NH<sub>2</sub>, -COOR<sub>10</sub> et -alk-COOR<sub>10</sub>, alk, Het et  $R_{10}$  ayant les mêmes significations que dans la revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel.
- 15
- 20 19 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical  $C(R_4)R_5$ ,  $R_4$  représente un radical alkyle, -alk-Het ou phénylalkyle dont le noyau phényle est éventuellement substitué et  $R_5$  représente un radical alkyle (1-11C en chaîne droite ou ramifiée), -alk-CN, -alk-Het, -alk-NR<sub>10</sub>R<sub>18</sub>, -alk-COOR<sub>10</sub>, -alk-CO-NR<sub>10</sub>R<sub>18</sub>, -COOR<sub>10</sub> ou phénylalkyle dont le noyau phényle est éventuellement substitué ou bien R représente un radical CH- $R_6$  et  $R_6$  représente un radical -NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub> ou -alk-NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>, dans lesquels  $R_{14}$  et  $R_{15}$ , identiques ou différents, représentent chacun un radical alkyle ou bien  $R_{14}$  représente un atome d'hydrogène et  $R_{15}$  représente un radical alkyle,
- 25
- 30 -COR<sub>22</sub> ou -SO<sub>2</sub>R<sub>24</sub>,  $R_{22}$  représente un radical alkyle, cycloalkyle, -COOalk, -alk-COOR<sub>10</sub>, phényle éventuellement substitué, phénylalkyle dont le noyau phényle est éventuellement substitué, -OR<sub>17</sub>, -Het, -alk-Het, -alk-NR<sub>10</sub>R<sub>12</sub> et  $R_{24}$  représente un radical alkyle ou phényle caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (I) correspondant pour lequel R

représente un radical CH-R<sub>6</sub> et R<sub>6</sub> représente un radical alkyle, -alk-Het ou phénylalkyle dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, -alk-NH<sub>2</sub>, -COOR<sub>10</sub> et -alk-COOR<sub>10</sub> ou R représente un radical CH-R<sub>6</sub>, R<sub>6</sub> représente un radical -NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub> ou -alk-NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub> et R<sub>14</sub> et R<sub>15</sub> représentent chacun un atome d'hydrogène sur un halogénure Hal-R<sub>j</sub> pour lequel R<sub>j</sub> représente un radical alkyle (1-11C en chaîne droite ou ramifiée), -alk-CN, -alk-Het, -alk-NR<sub>10</sub>R<sub>18</sub>, -alk-COOR<sub>10</sub>, -alk-CO-NR<sub>10</sub>R<sub>18</sub>, -COOR<sub>10</sub>, phénylalkyle dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, -alk-NH<sub>2</sub>, -COOR<sub>10</sub> et -alk-COOR<sub>10</sub>, -COR<sub>22</sub> ou -SO<sub>2</sub>R<sub>24</sub>, R<sub>22</sub> représente un radical alkyle, cycloalkyle, -COOalk, -alk-COOR<sub>10</sub>, phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, -alk-NH<sub>2</sub>, -COOR<sub>10</sub>, cyano et -alk-COOR<sub>10</sub>, phénylalkyle dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, amino, hydroxy, -alk-NH<sub>2</sub>, -COOR<sub>10</sub>, cyano et -alk-COOR<sub>10</sub>, -OR<sub>17</sub>, -Het, -alk-Het, -alk-NR<sub>10</sub>R<sub>12</sub> et R<sub>24</sub> représente un radical alkyle ou phényle, alk, Het et R<sub>10</sub> ayant les mêmes significations que dans la revendication 1 et pour les composés pour lesquels R<sub>5</sub> représente un radical -alk-COOR<sub>10</sub> ou -COOR<sub>10</sub> dans lesquels R<sub>10</sub> est un atome d'hydrogène on hydrolyse le composé obtenu pour lequel R<sub>5</sub> représente un radical -COOR<sub>10</sub> et R<sub>10</sub> est un radical alkyle, isole le produit et le transforme éventuellement en sel.

20 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical C(R<sub>4</sub>)R<sub>5</sub> et R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> forment avec l'atome de carbone auquel ils sont rattachés un radical cycloalkyle caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical CH-R<sub>6</sub> et R<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène sur un dérivé de formule Hal-alk-Hal dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et alk représente un radical alkyle (2-5C), isole le produit et le transforme éventuellement en sel.

21 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical  $C(R_4)R_5$  dans lequel  $R_5$  représente un radical  $-NR_8R_9$ ,  $R_8$  et  $R_9$  représentent des atomes d'hydrogène caractérisé en ce que l'on fait réagir un halogénure  $Hal-R_4$  dans  
5 lequel Hal représente un atome d'halogène et  $R_4$  a les mêmes significations que dans la revendication 1, sur un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical  $CH-R_6$ ,  $R_6$  représente un radical  $-NR_{14}R_{15}$ ,  $R_{14}$  représente un atome d'hydrogène,  $R_{15}$  représente un radical  $-COR_{22}$  et  $R_{22}$  représente un radical alkyle (1C), et hydrolyse le  
10 produit, isole le produit et le transforme éventuellement en sel.

22 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical  $C(R_4)R_5$  dans lequel  $R_5$  représente un radical  $-NR_8R_9$ ,  $R_9$  représente un atome d'hydrogène et  $R_8$  représente un radical alkyle,  $-alk-COOR_{10}$ ,  $-alk-NR_{10}R_{21}$ ,  $-alk-Het$  ou  
15 phénylalkyle dont le noyau phényle est éventuellement substitué caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical  $C(R_4)R_5$ ,  $R_5$  représente un radical  $-NR_8R_9$ ,  $R_8$  et  $R_9$  représentent des atomes d'hydrogène sur un halogénure  $Hal-R_8$  dans lequel  $R_8$  a les mêmes significations que précédemment, isole le  
20 produit et le transforme éventuellement en sel.

23 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical  $C(R_4)R_5$  dans lequel  $R_5$  représente un radical  $-NR_8R_9$ ,  $R_8$  a les mêmes significations que dans la revendication 1 et  $R_9$  représente un radical alkyle caractérisé en ce que l'on  
25 fait réagir un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical  $C(R_4)R_5$ ,  $R_5$  représente un radical  $-NR_8R_9$ ,  $R_8$  a les mêmes significations que dans la revendication 1 et  $R_9$  représente un atome d'hydrogène sur un dérivé de formule  $Hal-R_9$  dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et  $R_9$  représente un radical alkyle, isole le produit et le  
30 transforme éventuellement en sel.

24 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical  $C(R_4)R_5$  dans lequel  $R_5$  représente un radical  $-alk-COOR_{10}$  caractérisé en ce que l'on fait réagir

un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical CH-R<sub>6</sub>, R<sub>6</sub> représente un radical -alk-COOR<sub>10</sub> et R<sub>10</sub> a les mêmes significations que dans la revendication 1 sur un halogénure Hal-R<sub>4</sub> dans lequel R<sub>4</sub> a les mêmes significations que dans la revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel.

25 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical C(R<sub>4</sub>)R<sub>5</sub> dans lequel R<sub>5</sub> représente un radical -alk(2-6C)OH caractérisé en ce que l'on fait réagir du (COCl)<sub>2</sub> sur un composé de formule (I) correspondant pour lequel R  
10 représente un radical C(R<sub>4</sub>)R<sub>5</sub> dans lequel R<sub>5</sub> représente un radical -alk-COOR<sub>10</sub> et R<sub>10</sub> représente un atome d'hydrogène et réduit, isole le produit et le transforme éventuellement en sel.

26 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical C(R<sub>4</sub>)R<sub>5</sub> dans lequel  
15 R<sub>5</sub> représente un radical -alk(1C)OH caractérisé en ce que l'on fait réagir le chlorure de triméthylsilane sur un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical CH-R<sub>6</sub> et R<sub>6</sub> représente un radical alkyle, -alk-Het ou phénylalkyle dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les  
20 radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, -alk-NH<sub>2</sub>, -COOR<sub>10</sub> et -alk-COOR<sub>10</sub>, puis le trioxane, isole le produit et le transforme éventuellement en sel.

27 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical C(R<sub>4</sub>)R<sub>5</sub> dans lequel  
25 R<sub>5</sub> représente un radical -NH-CHO ou R représente un radical CH-R<sub>6</sub> et R<sub>6</sub> représente un radical -NH-CHO caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical C(R<sub>4</sub>)R<sub>5</sub> dans lequel R<sub>5</sub> représente un radical -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub> étant des atomes d'hydrogène ou R représente un radical CH-R<sub>6</sub>, R<sub>6</sub> représente un  
30 radical -NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>, R<sub>14</sub> et R<sub>15</sub> représentent des atomes d'hydrogène sur CH<sub>3</sub>COOCHO, isole le produit et le transforme éventuellement en sel.

28 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical C(R<sub>4</sub>)R<sub>5</sub> dans lequel

R<sub>5</sub> représente un radical -NH-COOR<sub>17</sub>, -NH-CO-Het, -NH-CO-alk-COOR<sub>10</sub>,  
-NH-CO-alk-NR<sub>10</sub>R<sub>18</sub>, -NH-CO-Ar dont Ar est éventuellement substitué,  
-NH-CO-alk-Ar dont Ar est éventuellement substitué, -NH-SO<sub>2</sub>-R<sub>24</sub>,  
-NH-CO-alk-Het, -NH-CO-alk ou -NH-CO-cycloalkyle ou R représente  
5 CH-R<sub>6</sub>, R<sub>6</sub> représente un radical -NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>, R<sub>14</sub> représente un atome  
d'hydrogène, R<sub>15</sub> représente un radical -COR<sub>22</sub> et R<sub>22</sub> représente un  
radical -OR<sub>17</sub>, -Het, -alk-COOR<sub>10</sub>, -alk-NR<sub>10</sub>R<sub>12</sub>, -alk-Ar dont Ar est  
éventuellement substitué, -alk-Het, phényle éventuellement substitué par un  
ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux  
10 alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, -alk-NH<sub>2</sub>, -COOR<sub>10</sub> et  
-alk-COOR<sub>10</sub> caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (I)  
correspondant pour lequel R représente un radical C(R<sub>4</sub>)R<sub>5</sub>, R<sub>5</sub> représente  
un radical -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub> représentent des atomes d'hydrogène ou R  
représente un radical CH-R<sub>6</sub>, R<sub>6</sub> représente un radical -NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>, R<sub>14</sub>  
15 représente un atome d'hydrogène et R<sub>15</sub> représente un atome d'hydrogène  
sur un dérivé Hal-Rk dans lequel Hal représente un atome d'halogène et Rk  
représente un radical -COOR<sub>17</sub>, -CO-Het, -CO-alk-COOR<sub>10</sub>,  
-CO-alk-NR<sub>10</sub>R<sub>18</sub>, -CO-alk-NR<sub>10</sub>R<sub>12</sub>, -CO-alk-Ar dont Ar est  
éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les  
20 atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy,  
cyano, -alk-NH<sub>2</sub>, -COOR<sub>10</sub> et -alk-COOR<sub>10</sub>, -CO-alk-Het, -SO<sub>2</sub>-R<sub>24</sub>,  
-CO-alk-Het, -CO-Ar dont Ar est éventuellement substitué par un ou plusieurs  
substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle,  
alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, -alk-NH<sub>2</sub>, -COOR<sub>10</sub> et -alk-COOR<sub>10</sub>,  
25 -CO-alk ou -CO-cycloalkyle, R<sub>7</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>17</sub>, R<sub>18</sub>, R<sub>24</sub>, Het, Ar et alk  
ayant les mêmes significations que dans la revendication 1, isole le produit et  
le transforme éventuellement en sel.

29 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la  
revendication 1 pour lesquels R représente un radical C(R<sub>4</sub>)R<sub>5</sub> dans lequel  
30 R<sub>5</sub> représente un radical -NH-CO-Het, -NH-CO-alk-COOR<sub>10</sub>,  
-NH-CO-alk-NR<sub>10</sub>R<sub>18</sub>, -NH-CO-Ar dont Ar est éventuellement substitué,  
-NH-CO-alk-Ar dont Ar est éventuellement substitué, -NH-CO-alk-Het,  
-NH-CO-alk ou -NH-CO-cycloalkyle ou R représente un radical CH-R<sub>6</sub>, R<sub>6</sub>  
représente un radical -NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>, R<sub>14</sub> représente un atome d'hydrogène,  
35 R<sub>15</sub> représente un radical -COR<sub>22</sub> et R<sub>22</sub> représente un radical -Het,

-alk-COOR<sub>10</sub>, -alk-NR<sub>10</sub>R<sub>12</sub>, phénylalkyle dont le phényle est éventuellement substitué, -alk-Het, phényle éventuellement substitué caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (I) dans laquelle R représente un radical C(R<sub>4</sub>)R<sub>5</sub>, R<sub>5</sub> représente un radical -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub> représentent des atomes d'hydrogène ou R représente un radical CH-R<sub>6</sub>, R<sub>6</sub> représente un radical -NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>, R<sub>14</sub> représente un atome d'hydrogène et R<sub>15</sub> représente un atome d'hydrogène, sur un dérivé HO-R<sub>1</sub> dans lequel R<sub>1</sub> représente un radical -CO-Het, -CO-alk-COOR<sub>10</sub>, -CO-alk-NR<sub>10</sub>R<sub>18</sub>, -CO-alk-NR<sub>10</sub>R<sub>12</sub>, -CO-alk-Ar dont Ar est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, -alk-NH<sub>2</sub>, -COOR<sub>10</sub> et -alk-COOR<sub>10</sub>, -CO-alk-Het, -CO-Ar dont Ar est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, -alk-NH<sub>2</sub>, -COOR<sub>10</sub> et -alk-COOR<sub>10</sub>, -CO-alk ou -CO-cycloalkyle, R<sub>10</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>18</sub>, Het, Ar et alk ayant les mêmes significations que dans la revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel.

30 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical C(R<sub>4</sub>)R<sub>5</sub> dans lequel R<sub>5</sub> représente un radical pyrrolyl-1 éventuellement substitué par un radical -COOR<sub>10</sub> ou R représente un radical CH-R<sub>6</sub>, R<sub>6</sub> représente un radical pyrrolyl-1 éventuellement substitué par un radical -COOR<sub>10</sub> caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical C(R<sub>4</sub>)R<sub>5</sub> dans lequel R<sub>5</sub> représente un radical -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub> représentent des atomes d'hydrogène ou R représente un radical CH-R<sub>6</sub> et R<sub>6</sub> représente un radical -NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>, R<sub>14</sub> et R<sub>15</sub> représentent des atomes d'hydrogène sur un dérivé de formule :



dans laquelle alk représente un radical alkyle, R<sub>m</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical -COOR<sub>10</sub> et R<sub>10</sub> a les mêmes significations que

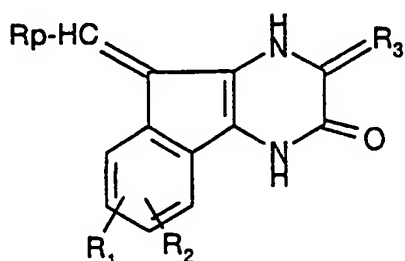
dans la revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel.

31 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical  $C(R_4)R_5$  dans lequel  
5  $R_5$  représente un radical -NH-CO-NH-alk-Ar dont Ar est éventuellement substitué, -NH-CO-NH-Het, -NH-CO-NH-alk-Het, -NH-CO-NH-Ar dont Ar est éventuellement substitué, -NH-CO-NH-alk ou -NH-CO-NH<sub>2</sub> ou R représente un radical CH- $R_6$  et  $R_6$  représente un radical -NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub> ou -alk-NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub> dans lesquels  $R_{14}$  représente un atome d'hydrogène,  $R_{15}$  représente un  
10 radical -COR<sub>22</sub> ou -CSR<sub>23</sub> et  $R_{22}$  représente un radical -NH-alk, -NH<sub>2</sub>, -NH-Ar dont Ar est éventuellement substitué, -NH-alk-Ar dont Ar est éventuellement substitué, -NH-alk-Het ou -NH-Het et  $R_{23}$  représente un radical -NH-alk, -NH<sub>2</sub>, -NH-Ar ou -NH-Het caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un  
15 radical  $C(R_4)R_5$ ,  $R_5$  représente un radical -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>,  $R_8$  et  $R_9$  représentent des atomes d'hydrogène ou R représente un radical CH- $R_6$ ,  $R_6$  représente un radical -NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub> ou -alk-NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub> dans lesquels  $R_{14}$  et  $R_{15}$  représentent chacun un atome d'hydrogène sur un dérivé  $R_n=C=N-R_o$  dans lequel  $R_n$  représente un radical triméthylsilyle, alkyle, -Het, phénylalkyle dont  
20 le phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, -alk-NH<sub>2</sub>, -COOR<sub>10</sub> et -alk-COOR<sub>10</sub>, -alk-Het, phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino,  
25 hydroxy, cyano, -alk-NH<sub>2</sub>, -COOR<sub>10</sub> et -alk-COOR<sub>10</sub> dans lesquels  $R_{10}$ , alk, Ar et Het ont les mêmes significations que dans la revendication 1 et  $R_o$  représente un atome d'oxygène ou de soufre, suivie éventuellement d'une hydrolyse, isole le produit et le transforme éventuellement en sel.

32 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CH- $R_6$  dans lequel  $R_6$   
30 représente un radical hydroxy caractérisé en ce que l'on réduit un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical C= $R_7$  et  $R_7$  représente un atome d'oxygène, isole le produit et le transforme éventuellement en sel.



- 33 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CH-R<sub>6</sub> dans lequel R<sub>6</sub> représente un radical alkyle (2-11C), phénylalkyle dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, -alk-NH<sub>2</sub>, -COOR<sub>10</sub> et -alk-COOR<sub>10</sub>, -alk-COOR<sub>10</sub> ou -alk-Het caractérisé en ce que l'on hydrogène un dérivé de formule :



(VI)

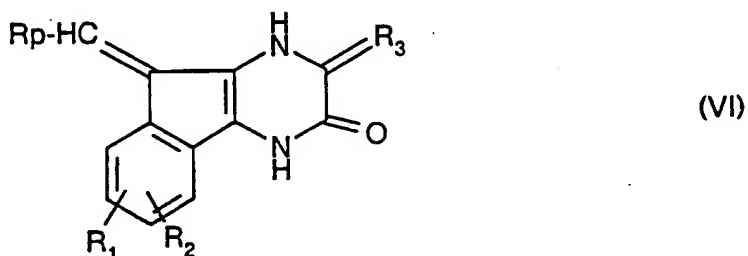
- dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ont les mêmes significations que dans la revendication 1, Rp représente un radical alkyle en chaîne droite ou ramifiée contenant 1 à 10 atomes de carbone, phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, -alk-NH<sub>2</sub>, -COOR<sub>10</sub> et -alk-COOR<sub>10</sub>, phénylalkyle(1-5C) dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, -alk-NH<sub>2</sub>, -COOR<sub>10</sub> et -alk-COOR<sub>10</sub>, -COOR<sub>10</sub>, -alk(1-5C)-COOR<sub>10</sub>, -Het, -alk(1-5C)-Het dans lesquels alk, Het et R<sub>10</sub> ont les mêmes significations que dans la revendication 1 et alk représente un radical alkyle et éventuellement saponifie les composés pour lesquels R<sub>6</sub> est un radical -alk-COOR<sub>10</sub> et R<sub>10</sub> est un radical alkyle pour obtenir les composés pour lesquels R<sub>6</sub> est un radical -alk-COOR<sub>10</sub> et R<sub>10</sub> est un atome d'hydrogène, isole le produit et le transforme éventuellement en sel.

- 34 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CH-R<sub>6</sub> dans lequel R<sub>6</sub> représente un radical méthyle caractérisé en ce que l'on réduit un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical C=R<sub>7</sub>, R<sub>7</sub>

représente un radical CH-R<sub>19</sub> et R<sub>19</sub> représente un radical hydroxy ou -NR<sub>25</sub>R<sub>26</sub>, isole le produit et le transforme éventuellement en sel.

35 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CH-R<sub>6</sub> et R<sub>6</sub> représente un radical -alk(1C)-OH caractérisé en ce que l'on réduit un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical C=R<sub>7</sub>, R<sub>7</sub> représente un radical CH-R<sub>19</sub> et R<sub>19</sub> représente un radical hydroxy, isole le produit et le transforme éventuellement en sel.

36 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CH-R<sub>6</sub> et R<sub>6</sub> représente un radical -alk(2-6C)-OH caractérisé en ce que l'on réduit un dérivé de formule :



dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ont les mêmes significations que dans la revendication 1 et Rp représente un radical -alk(1-5C)-O-CH<sub>2</sub>-Ar, alk et Ar ayant les mêmes significations que dans la revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel.

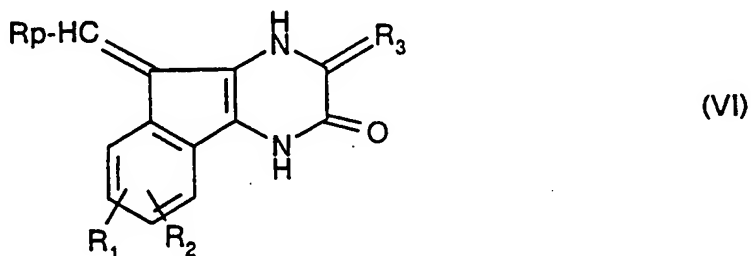
37 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CH-R<sub>6</sub> dans lequel R<sub>6</sub> représente un radical -NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>, R<sub>14</sub> et R<sub>15</sub> représentent chacun un atome d'hydrogène caractérisé en ce que l'on hydrolyse un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical CH-R<sub>6</sub> dans lequel R<sub>6</sub> représente un radical -NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>, R<sub>14</sub> représente un atome d'hydrogène et R<sub>15</sub> représente un radical -COR<sub>22</sub> et R<sub>22</sub> représente un radical alkyle, isole le produit et le transforme éventuellement en sel.

- 38 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CH-R<sub>6</sub> dans lequel R<sub>6</sub> représente un radical -NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>, R<sub>14</sub> représente un atome d'hydrogène et R<sub>15</sub> représente un radical -COR<sub>22</sub> et R<sub>22</sub> représente un radical alkyle caractérisé en ce que l'on fait réagir un agent réducteur sur un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical C=R<sub>7</sub> et R<sub>7</sub> représente un radical NOH, puis on traite avec un anhydride (R<sub>q</sub>CO)<sub>2</sub>O pour lequel R<sub>q</sub> représente un radical alkyle, isole le produit et le transforme éventuellement en sel.
- 39 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CH-R<sub>6</sub> et R<sub>6</sub> représente un radical -NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub> ou -alk-NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>, dans lesquels R<sub>14</sub> et R<sub>15</sub>, identiques ou différents, représentent chacun un radical alkyle caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical CH-R<sub>6</sub>, R<sub>6</sub> représente un radical -NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub> ou -alk-NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>, R<sub>14</sub> représente un atome d'hydrogène et R<sub>15</sub> représente un radical alkyle sur un halogénure de formule Hal-Rr dans laquelle Rr représente un radical alkyle, isole le produit et le transforme éventuellement en sel.
- 40 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CH-R<sub>6</sub> et R<sub>6</sub> représente un radical -NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub> ou -alk-NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub> dans lesquels R<sub>14</sub> représente un atome d'hydrogène, R<sub>15</sub> représente un radical -COR<sub>22</sub> et R<sub>22</sub> représente un radical -alk-NR<sub>10</sub>R<sub>12</sub> dans lequel R<sub>10</sub> et R<sub>12</sub> représentent des atomes d'hydrogène et alk contient 1 atome de carbone caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical CH-R<sub>6</sub>, R<sub>6</sub> représente un radical -NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub> ou -alk-NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>, R<sub>14</sub> et R<sub>15</sub> représentent chacun un atome d'hydrogène sur un acide HOOC-CH<sub>2</sub>-NH-Rs dans lequel Rs représente un groupe protecteur de la fonction amine puis hydrolyse le produit obtenu, isole le produit et le transforme éventuellement en sel.
- 41 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CH-R<sub>6</sub>, R<sub>6</sub> représente

un radical  $-\text{alk-NR}_{14}\text{R}_{15}$ ,  $\text{R}_{14}$  et  $\text{R}_{15}$  représentent chacun un atome d'hydrogène caractérisé en ce que l'on fait réagir du brome et de la soude sur un composé de formule (I) pour lequel  $\text{R}$  représente un radical  $\text{CH-R}_6$ ,  $\text{R}_6$  représente un radical  $-\text{alk-CONR}_{10}\text{R}_{18}$  et  $\text{R}_{10}$  et  $\text{R}_{18}$  représentent des atomes d'hydrogène, isole le produit et le transforme éventuellement en sel.

42 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels  $\text{R}$  représente un radical  $\text{CH-R}_6$ ,  $\text{R}_6$  représente un radical  $-\text{alk-CO-NR}_{10}\text{R}_{18}$  caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (I) correspondant pour lequel  $\text{R}$  représente un radical  $\text{CH-R}_6$  et  $\text{R}_6$  représente un radical  $-\text{alk-COOR}_{10}$  sur une amine  $\text{HNR}_{10}\text{R}_{18}$  dans laquelle  $\text{R}_{10}$  et  $\text{R}_{18}$  ont les mêmes significations que dans la revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel.

43 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels  $\text{R}$  représente un radical  $\text{CH-R}_6$ ,  $\text{R}_6$  représente un radical  $-\text{alk(1C)-CO-NR}_{10}\text{R}_{18}$  et  $\text{R}_{10}$  et  $\text{R}_{18}$  représentent des atomes d'hydrogène caractérisé en ce que l'on hydrogène un dérivé de formule :



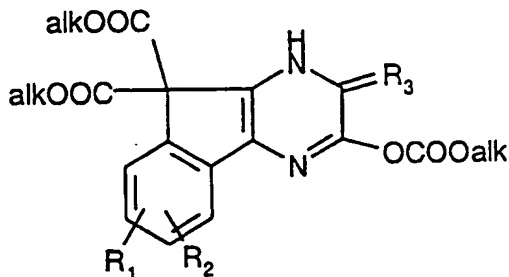
dans laquelle  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  et  $\text{R}_3$  ont les mêmes significations que dans la revendication 1 et  $\text{Rp}$  représente un radical  $-\text{CONH}_2$ , isole le produit et le transforme éventuellement en sel.

44 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels  $\text{R}$  représente un radical  $\text{CH-R}_6$  et  $\text{R}_6$  représente un radical  $-\text{R}_{16}\text{-COOR}_{10}$  caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (I) correspondant pour lequel  $\text{R}$  représente un radical  $\text{CH-R}_6$  et  $\text{R}_6$  représente un atome d'hydrogène sur un dérivé de formule  $\text{OHC-alk(0-5C)-COOR}_{10}$  dans laquelle  $\text{R}_{10}$  a les mêmes significations que

dans la revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel.

- 45 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CH-R<sub>6</sub> et R<sub>6</sub> représente un radical -CO-COOR<sub>10</sub> caractérisé en ce que l'on oxyde un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical CH-R<sub>6</sub>, R<sub>6</sub> représente un radical -R<sub>16</sub>-COOR<sub>10</sub> dans lequel R<sub>10</sub> représente un atome d'hydrogène et R<sub>16</sub> représente un radical -CHOH- suivie éventuellement d'une estérification, isole le produit et le transforme éventuellement en sel.

- 46 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CH-R<sub>6</sub> et R<sub>6</sub> représente un radical -COOalk caractérisé en ce que l'on fait réagir un acide minéral sur un dérivé de formule :



(VII)

dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ont les mêmes significations que dans la revendication 1 et alk représente un radical alkyle, isole le produit et le transforme éventuellement en sel.

- 47 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R<sub>1</sub> et éventuellement R<sub>2</sub> représentent un radical -NH-CO-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> ou -NH-CS-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> et R<sub>12</sub> représente un atome d'hydrogène caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (I) correspondant pour lequel R<sub>1</sub> représente un radical amino sur un dérivé Rx=C=N=Ry dans lequel Rx représente un atome d'oxygène ou de soufre et Ry représente un radical triméthylsilyle, alkyle, alcoxy, -alk-COOR<sub>10</sub>, -alk-Het, -alkNR<sub>12</sub>R<sub>10</sub>, phénylalkyle dont le phényle est éventuellement

substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, -alk-NH<sub>2</sub>, -COOR<sub>7</sub> et -alk-COOR<sub>7</sub>, phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux  
5 alkyle, alcoxy, nitro, amino, hydroxy, cyano, -alk-NH<sub>2</sub>, -COOR<sub>7</sub> et -alk-COOR<sub>7</sub> ou Het dans lesquels alk, Het, R<sub>7</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> et R<sub>12</sub> ont les mêmes significations que dans la revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel.

48 - Médicaments contenant en tant que principe actif au moins un composé  
10 de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 6 ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un tel composé.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 95/00359

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 C07D241/38 C07D487/04 A61K31/495

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO,A,94 00124 (WEBER) 6 January 1994 see page 25, line 13 - page 26, line 5 ---	1,48
P,X	WO,A,94 18175 (NOVO NORDISK) 18 August 1994 see claims 1,5 -----	1,48

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- \* "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \* "B" earlier document but published on or after the international filing date
- \* "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \* "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \* "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\* "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\* "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\* "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\* "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 May 1995

Date of mailing of the international search report

- 7. 06. 95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Alfaro Faus, I

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 95/00359

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9400124	06-01-94	AU-B- 4641293	24-01-94
		CA-A- 2138026	06-01-94
		EP-A- 0647137	12-04-95
		FI-A- 946005	21-02-95
		NO-A- 944942	22-02-95
-----			
WO-A-9418175	18-08-94	AU-B- 5998694	29-08-94
-----			



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem: Internationale No  
PCT/FR 95/00359

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 6 C07D241/38 C07D487/04 A61K31/495

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO,A,94 00124 (WEBER) 6 Janvier 1994 voir page 25, ligne 13 - page 26, ligne 5 ---	1,48
P,X	WO,A,94 18175 (NOVO NORDISK) 18 Août 1994 voir revendications 1,5 -----	1,48

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"I" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

30 Mai 1995

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

- 7. 06. 95

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tél. ( + 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: ( + 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Alfaro Faus, I

# **RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Dep. Internationale No  
PCT/FR 95/00359

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO-A-9400124	06-01-94	AU-B- 4641293	24-01-94
		CA-A- 2138026	06-01-94
		EP-A- 0647137	12-04-95
		FI-A- 946005	21-02-95
		NO-A- 944942	22-02-95
-----			
WO-A-9418175	18-08-94	AU-B- 5998694	29-08-94
-----			